

1. NAZIV LIJEKA

Dagrafors 5 mg filmom obložena tableta
Dagrafors 10 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dagrafors 5 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 5 mg dapagliflozina.

Dagrafors 10 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 10 mg dapagliflozina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Dagrafors 5 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 48,69 mg laktoze.

Dagrafors 10 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 97,38 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Dagrafors 5 mg filmom obložene tablete
Svijetlo smeđežute, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom 5 na jednoj strani.
Dimenzije tableta: promjer cca. 7 mm.

Dagrafors 10 mg filmom obložene tablete
Svijetlo smeđežute, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, s urezom na jednoj strani. Jedna strana razdjelnika označena je oznakom 1, a druga oznakom 0. Tableta se može podijeliti na jednake doze. Dimenzije tableta: cca. 13 x 6,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Šećerna bolest tipa 2

Dagrafors je indiciran za liječenje odraslih osoba i djece u dobi od 10 i više godina s nedovoljno dobro reguliranom šećernom bolešću tipa 2, kao dodatak dijeti i tjelevoježbi

- kao monoterapija kada se primjena metformina ne smatra prikladnom zbog nepodnošenja
- kao dodatak drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti tipa 2

Za rezultate ispitivanja koji se odnose na primjenu u kombinaciji s drugim lijekovima, učinke na regulaciju glikemije, kardiovaskularne i bubrežne događaje kod pacijenata s tip 2 dijabetesom te ispitivane populacije vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

Zatajenje srca kod pacijenata s dijabetesom tipa 2

Dagrafors je indiciran u odraslih bolesnika s dijabetesom tipa 2 za liječenje simptomatskog kroničnog zatajenja srca .

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Šećerna bolest tipa 2

Preporučena doza je 10 mg dapagliflozina jedanput na dan.

Kada se dapagliflozin primjenjuje u kombinaciji s inzulinom ili inzulinskim sekretagogom, poput sulfonilureje, može se razmotriti niža doza inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se umanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Zatajenje srca kod pacijenata s dijabetesom tipa 2

Preporučena doza je 10 mg dapagliflozina jedanput na dan.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu na temelju bubrežne funkcije.

U bolesnika čiji GFR iznosi < 25 ml/min ne preporučuje se uvoditi liječenje dapagliflozinom, s obzirom na ograničeno iskustvo kod tih bolesnika.

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 djelotvornost dapagliflozina u snižavanju razine glukoze smanjena je kada brzina glomerularne filtracije (GFR) iznosi < 45 ml/min, dok će u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije vjerojatno u potpunosti izostati. Stoga u slučaju potrebe za dodatnom regulacijom glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 treba razmotriti dodatnu terapiju za snižavanje razine glukoze ako GFR padne ispod 45 ml/min (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije preporučuje se početna doza od 5 mg. Ako se dobro podnosi, doza se može povećati na 10 mg (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Ne preporučuje se prilagođavati dozu na temelju dobi.

Pedijatrijska populacija

Nije potrebno prilagođavati dozu za liječenje šećerne bolesti tipa 2 u djece u dobi od 10 i više godina (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 10 godina.

Sigurnost i djelotvornost dapagliflozina za liječenje zatajenja srca u djece mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Dagrafors se primjenjuje peroralno jedanput na dan u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje. Tablete se moraju progutati cijele sa pola čaše vode. Radi lakšeg gutanja tableta od 10 mg može se podijeliti u jednake doze.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Dapagliflozin se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 (vidjeti „Dijabetička ketoacidoza“ u dijelu 4.4).

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika čiji GFR iznosi < 25 ml/min ne preporučuje se uvoditi liječenje dapagliflozinom, s obzirom na ograničeno iskustvo kod tih bolesnika.

Djelotvornost dapagliflozina u snižavanju razine glukoze ovisi o bubrežnoj funkciji pa je tako smanjena u bolesnika čiji GFR iznosi < 45 ml/min, dok će u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega vjerojatno u potpunosti izostati (vidjeti dijelove 4.2, 5.1 i 5.2).

U jednom ispitivanju provedenom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i umjerenim oštećenjem

bubrežne funkcije (GFR < 60 ml/min) nuspojave u vidu povišenih vrijednosti kreatinina, fosfora i paratiroidnog hormona (PTH) te hipotenzije imao je veći udio bolesnika liječenih dapagliflozinom u usporedbi s onima koji su primali placebo.

Oštećenje jetrene funkcije

Malo je iskustva iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Izloženost dapagliflozinu povećana je u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Primjena u bolesnika u kojih postoji rizik od deplecije volumena i/ili hipotenzije

Zbog svog mehanizma djelovanja dapagliflozin pojačava diurezu, što može dovesti do blagog sniženja

krvnog pritiska, koje je opaženo u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1). Taj učinak može biti izraženiji u bolesnika s vrlo visokim koncentracijama glukoze u krvi.

Potreban je oprez u bolesnika u kojih sniženje krvnog pritiska prouzročeno primjenom dapagliflozina može predstavljati rizik, primjerice u bolesnika koji primaju antihipertenzivnu terapiju, a u anamnezi imaju hipotenziju te u starijih bolesnika.

U bolesnika u kojih istovremeno postoje stanja koja mogu dovesti do deplecije volumena (npr. gastrointestinalne bolesti) preporučuje se pažljivo praćenje stanja volumena (npr. fizikalni pregled, mjerenje krvnog pritiska, laboratorijske pretrage uključujući određivanje vrijednosti hematokrita i elektrolita). U bolesnika s deplecijom volumena preporučuje se privremeni prekid liječenja dapagliflozinom dok se deplecija ne korigira (vidjeti dio 4.8).

Dijabetička ketoacidoza

U bolesnika liječenih inhibitorima suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. sodium glucose co transporter 2, SGLT2), uključujući dapagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući slučajeve opasne po život i smrtnu slučajevima. U brojnim slučajevima stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od dijabetičke ketoacidoze. Ako se pojave ovi simptomi, potrebno je ustvrditi radi li se u bolesnika o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi.

U bolesnika u kojih se sumnja na DKA ili kojima se on dijagnosticira, liječenje dapagliflozinom treba odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih hirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U tih bolesnika preporučuje se praćenje razine ketona. Prednost se daje mjerenju razine ketona u krvi u odnosu na mokraću. Liječenje dapagliflozinom može se ponovno započeti kada se razine ketona vrate u normalu i stanje bolesnika stabilizira.

Prije početka liječenja dapagliflozinom potrebno je razmotriti moguće predisponirajuće faktore za ketoacidozu u bolesnikovoj anamnezi.

Bolesnici koji bi mogli biti izloženi većem riziku od DKA uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju nisku razinu C-peptida, bolesnici s latentnim autoimunim diabetesom u odrasloj dobi [engl. latent autoimmune diabetes in adults, LADA] ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su doze inzulina snižene i bolesnike s povećanim potrebama za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili prekomjerne konzumacije alkohola. U tih bolesnika SGLT2 inhibitore treba primjenjivati uz oprez.

Ponovno uvođenje liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika koji su doživjeli DKA tokom liječenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identificiran i razriješen drugi jasan precipitirajući faktor.

U ispitivanjima dapagliflozina kod šećerne bolesti tipa 1, DKA je bio prijavljen često. Dapagliflozin se ne smije koristiti za liječenje bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma u bolesnika i bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore (što je poznato i kao Fournierova gangrena) (vidjeti dio 4.8). To je rijedak, no ozbiljan i potencijalno po život opasan događaj koji zahtijeva hitnu hiruršku intervenciju i liječenje antibioticima.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako uoče kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u području genitalija ili perinealnom području, s vrućicom ili malaksalosti. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se sumnja na Fournierovu gangrenu, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka Dagrafors te hitno započeti s liječenjem (uključujući antibiotike i hirurški debridman).

Infekcije mokraćnih puteva

Izlučivanje glukoze mokraćom može biti povezano s povećanim rizikom od infekcije mokraćnih puteva; stoga se kod liječenja pijelonefritisa ili urosepse mora razmotriti privremeni prekid liječenja dapagliflozinom.

Starije osobe (≥ 65 godina)

U starijih bolesnika može postojati povećan rizik od deplecije volumena i veća je vjerojatnost da se liječe diureticima.

U starijih je bolesnika veća vjerojatnost od postojanja oštećenja bubrežne funkcije i/ili liječenja antihipertenzivima koji mogu izmijeniti bubrežnu funkciju, poput inhibitora angiotensin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitora) te blokatora receptora angiotenzina II tipa 1. U slučaju oštećenja bubrežne funkcije, za starije bolesnike vrijede iste preporuke kao i za sve ostale bolesnike (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Zatajenje srca

Iskustvo s primjenom dapagliflozina pri NYHA stupnju IV je ograničeno.

Infiltracijska kardiomiopatija

Bolesnici s infiltracijskom kardiomiopatijom nisu se ispitivali.

Povećan hematokrit

Uočeno je povećanje hematokrita kod liječenja dapagliflozinom (vidjeti dio 4.8). Pacijenti sa izraženo povišenim hematokritom treba pratiti i istražiti da li se nalazi u pozadini hematološka bolest.

Amputacije donjih ekstremiteta

U dugoročnim kliničkim ispitivanjima primjene SGLT2 inhibitora kod šećerne bolesti tipa 2 opaženo je povećanje broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato spada li taj događaj u učinak skupine lijekova (engl. class effect). Važno je savjetovati bolesnike sa šećernom bolešću o rutinskoj, preventivnoj njezi stopala.

Laboratorijske pretrage mokraće

Zbog mehanizma djelovanja lijeka, bolesnici koji uzimaju lijek Dagrafors će imati pozitivan nalaz testa glukoze u mokraći.

Pomoćne tvari

Dagrafors sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, što znači da je u biti "bez natrija".

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici

Dapagliflozin može pojačati diuretski učinak tiazida i diuretika Henleyeve petlje te povećati rizik od dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Inzulin i inzulinski sekretagozi

Inzulin i inzulinski sekretagozi, poput sulfonilureja, izazivaju hipoglikemiju. Stoga će možda biti potrebna niža doza inzulina ili inzulinskih sekretagoga da bi se smanjio rizik od hipoglikemije kada se navedeni lijekovi primjenjuju u kombinaciji s dapagliflozinom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Farmakokinetičke interakcije

Metabolizam dapagliflozina prvenstveno se odvija putem glukuronidne konjugacije u kojoj posreduje UDP-glukuronoziltransferaza 1A9 (UGT1A9).

U ispitivanjima *in vitro* dapagliflozin nije inhibirao izoenzime citokroma P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 niti je inducirao CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Stoga se ne očekuje da bi dapagliflozin mogao izmijeniti metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koje navedeni enzimi metaboliziraju.

Učinak drugih lijekova na dapagliflozin

Ispitivanja interakcija provedena sa zdravim ispitanicima, uglavnom s primjenom jedne doze, ukazuju na to da metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboz, hidroklorotiazid, bumetanid, valsartan i simvastatin ne mijenjaju farmakokinetiku dapagliflozina.

Nakon istodobne primjene dapagliflozina i rifampicina (induktora različitih aktivnih prijenosnika i enzima koji metaboliziraju lijekove) primijećeno je smanjenje sistemske izloženosti (AUC) dapagliflozinu od 22%, ali nije bilo klinički značajnog učinka na 24-satno izlučivanje glukoze mokraćom. Ne preporučuje se prilagodba doze. Ne očekuje se klinički značajan učinak s drugim induktorima (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom).

Nakon istodobne primjene dapagliflozina i mefenaminske kiseline (inhibitora UGT1A9) zabilježeno je povećanje sistemske izloženosti dapagliflozinu od 55%, ali nije bilo klinički značajnog učinka na 24-satno izlučivanje glukoze mokraćom. Ne preporučuje se prilagođavati dozu.

Učinak dapagliflozina na druge lijekove

Dapagliflozin može povećati izlučivanje litija putem bubrega, a razine litija u krvi mogu se smanjiti. Koncentraciju litija u serumu potrebno je češće pratiti nakon uvođenja dapagliflozina i promjena doze. Bolesnika je potrebno uputiti ljekaru koji propisuje litij kako bi se pratila koncentracija litija u serumu.

U ispitivanjima interakcija provedenima sa zdravim ispitanicima, uglavnom s primjenom jedne doze, dapagliflozin nije izmijenio farmakokinetiku metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana, digoksina (supstrata Pgp-a) ni varfarina (S-varfarina, supstrata CYP2C9) kao ni antikoagulantni učinak varfarina mjeren INR-om. Kombinacija jedne doze dapagliflozina od 20 mg i simvastatina (supstrata CYP3A4) dovela je do povećanja AUC-a simvastatina za 19% i povećanja AUC-a simvastatinske kiseline za 31%. Povećanje izloženosti simvastatinu i simvastatinskoj kiselini ne smatra se klinički značajnim.

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

Ne preporučuje se praćenje regulacije glikemije s 1,5-AG testom jer su mjerenja s 1,5-AG nepouzdana u procjeni regulacije glikemije u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore. Preporuča se korištenje alternativne metode za praćenje regulacije glikemije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni dapagliflozina u trudnica. Istraživanja na štakorima ukazala su na toksičnost za bubrege u razvoju u razdoblju koje odgovara drugom i trećem tromjesečju ljudske trudnoće (vidjeti dio 5.3). Stoga se ne preporučuje primjena dapagliflozina tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Kad se utvrdi trudnoća, liječenje dapagliflozinom mora se obustaviti.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se dapagliflozin i/ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazali su da se dapagliflozin/metaboliti izlučuju u mlijeko; također su ukazali na farmakološki posredovane učinke lijeka na mladunčad koja siše (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dapagliflozin se ne smije uzimati za vrijeme dojenja.

Plodnost

Nisu ispitivani učinci dapagliflozina na plodnost u ljudi. U mužjaka i ženki štakora dapagliflozin ni u kojoj ispitivanoj dozi nije imao učinka na plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Dagrafors ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Bolesnike treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kod primjene dapagliflozina u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Šećerna bolest tipa 2

U kliničkim ispitivanjima kod šećerne bolesti tipa 2 dapagliflozinom je liječeno više od 15 000 bolesnika.

Primarna ocjena sigurnosti i podnošljivosti provedena je u sklopu unaprijed određene analize objedinjenih podataka iz 13 kratkoročnih (do 24 tjedna) placebom kontroliranih ispitivanja, u kojima je 2360 ispitanika liječeno dapagliflozinom u dozi od 10 mg, dok je njih 2295 primalo placebo.

U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda kod primjene dapagliflozina za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (ispitivanje DECLARE, vidjeti dio 5.1) 8574 bolesnika primala su dapagliflozin u dozi od 10 mg, a njih 8569 primalo je placebo tokom medijana izloženosti od 48 mjeseci. Izloženost dapagliflozinu iznosila je ukupno 30 623 bolesnik-godine.

Najčešće prijavljene nuspojave u svim kliničkim ispitivanjima bile su genitalne infekcije.

Zatajenje srca

U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda kod primjene dapagliflozina, provedenom u bolesnika sa zatajenjem srca i reduciranom ejekcijskom frakcijom (ispitivanje DAPA-HF), 2368 bolesnika bilo je liječeno dapagliflozinom u dozi od 10 mg, dok je njih 2368 primalo placebo tokom medijana izloženosti od 18 mjeseci. Populacija bolesnika uključivala je bolesnike sa šećernom bolešću tipa 2 i one bez

šećerne bolesti te bolesnike kojima je eGFR bio ≥ 30 ml/min/1,73 m². U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda kod primjene dapagliflozina, provedenom u bolesnika sa zatajenjem srca i ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke $> 40\%$ (ispitivanje DELIVER), 3126 bolesnika bilo je liječeno dapagliflozinom u dozi od 10 mg, dok je njih 3127 primalo placebo tijekom medijana izloženosti od 27 mjeseci. Populacija bolesnika uključivala je bolesnike sa šećernom bolešću tipa 2 i one bez šećerne bolesti te bolesnike kojima je eGFR bio ≥ 25 ml/min/1,73 m².

Sveukupan sigurnosni profil dapagliflozina u bolesnika sa zatajenjem srca odgovarao je poznatom sigurnosnom profilu dapagliflozina.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće su nuspojave zabilježene u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet. Nijedna od njih nije bila povezana s dozom. Nuspojave navedene u nastavku razvrstane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sistema	Vrlo često	Često*	Manje često**	Rijetko	Vrlo rijetko
<i>Infekcije i infestacije</i>		vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije*,b,c infekcije mokraćnih puteva*,b,d	gljivična infekcija**		nekrotizirajuć i fasciitis perineuma (Fournierova gangrena) ^{b,i}
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	hipoglikemija (kad se primjenjuje sa sulfonilurejama ili inzulinom) ^b		deplecija volumena ^b , ^e žeđ**	dijabetička ketoacidoza (kad se primjenjuje kod šećerne bolesti tipa 2) ^{b,i,k}	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		omaglica			
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>			konstipacija*, suha usta**		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		osip ^l			angioedem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		bol u leđima*			
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>		dizurija i poliurija ^{a,f}	nikturija**		tubulointersticijski nefritis

<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			vulvovagitalni pruritus** genitalni pruritus**		
<i>Pretrage</i>		povišene vrijednosti hematokrita ^g smanjen bubrežni klirens kreatinina tokom početnog liječenja ^b dislipidemija ^h	povišene vrijednosti kreatinina u krvi tokom početnog liječenja ^{a,b} povišene vrijednosti ureje u krvi** smanjenje tjelesne težine**		

^a Tablica prikazuje podatke do 24 tjedna liječenja (kratkoročni podaci) neovisno o lijekovima za nužnu regulaciju neregulirane glikemije.

^b Za dodatne informacije vidjeti odgovarajući odjeljak u nastavku.

^c Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije uključuju npr. unaprijed određene preporučene pojmove: vulvovaginalna gljivična infekcija, vaginalna infekcija, balanitis, gljivična genitalna infekcija, vulvovaginalna kandidijaza, vulvovaginitis, kandidalni balanitis, genitalna kandidijaza, genitalna infekcija, genitalna infekcija u muškaraca, infekcija penisa, vulvitis, bakterijski vaginitis, apsces vulve.

^d Infekcije mokraćnog sustava uključuju sljedeće preporučene pojmove, navedene prema redoslijedu učestalosti: infekcija mokraćnog sustava, cistitis, infekcija mokraćnog sustava čiji je uzročnik Escherichia, infekcija mokraćnog i spolnog sustava, pijelonefritis, trigonitis, uretritis, infekcija bubrega i prostatitis.

^e Deplecija volumena uključuje, primjerice, unaprijed određene preporučene pojmove: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija.

^f Poliurija uključuje preporučene pojmove: polakizurija, poliurija, pojačano mokrenje.

^g Srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost hematokrita bila je 2,30% kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg i -0,33% kod primjene placeba. Vrijednosti hematokrita >55% prijavljene su u 1,3% ispitanika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg naspram 0,4% ispitanika koji su primali placebo.

^h Srednje vrijednosti postotnih promjena u odnosu na početne vrijednosti kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg u odnosu na placebo bile su: ukupni kolesterol 2,5% naspram 0,0%; HDL kolesterol 6,0% naspram 2,7%; LDL kolesterol 2,9% naspram -1,0%; trigliceridi -2,7% naspram -0,7%.

ⁱ Vidjeti dio 4.4

^j Nuspojava je identificirana tokom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Osip uključuje sljedeće preporučene pojmove, navedene prema redoslijedu učestalosti u kliničkim ispitivanjima: osip, generalizirani osip, pruritički osip, makularni osip, makulopapularni osip, pustularni osip, vezikularni osip i eritematozni osip. U kliničkim ispitivanjima kontroliranim aktivnim lijekom i placebom (dapagliflozin, N=5936, sve kontrole, N=3403), učestalost osipa bila je slična za dapagliflozin (1,4%) i sve kontrole (1,4%).

^k Prijavljeno u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda provedenom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (DECLARE). Učestalost se temelji na godišnjoj stopi.

^{*} Prijavljeno u $\geq 2\%$ ispitanika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg i $\geq 1\%$ češće te u najmanje 3 ispitanika više nego kod primjene placeba.

^{**} Ocijenjeno od strane ispitivača kao moguće povezano, vjerojatno povezano ili povezano s ispitivanim liječenjem i prijavljeno u $\geq 0,2\%$ ispitanika i $\geq 0,1\%$ češće odnosno u najmanje 3 ispitanika više liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg, nego u onih koji su primali placebo.

Opis odabranih nuspojava

Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije

Prema objedinjenim sigurnosnim podacima iz 13 ispitivanja, vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije prijavljene su u 5,5% ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i 0,6% ispitanika koji su primali placebo. Infekcije su većinom bile blage do umjerene pa su ispitanici odgovorili na početni ciklus standardnog liječenja i rijetko su morali prekinuti liječenje dapagliflozinom. Te su infekcije bile češće u žena (u 8,4% onih liječenih dapagliflozinom i 1,2% onih koje su primale placebo), dok je u ispitanika s infekcijom u anamnezi postojala veća vjerojatnost ponovnog razvoja infekcije.

U ispitivanju DECLARE broj bolesnika s ozbiljnim štetnim događajima genitalnih infekcija bio je malen i ujednačen: po 2 bolesnika u skupini liječenoj dapagliflozinom i onoj koja je primala placebo.

U ispitivanju DAPA-HF ozbiljan štetan događaj genitalne infekcije nije prijavio nijedan bolesnik u skupini liječenoj dapagliflozinom, dok ga je prijavio jedan bolesnik u skupini koja je primala placebo.

Liječenje je zbog štetnog događaja genitalne infekcije prekinulo 7 (0,3%) bolesnika u skupini liječenoj dapagliflozinom i nijedan u onoj koja je primala placebo. U ispitivanju DELIVER ozbiljan štetan događaj genitalne infekcije prijavio je jedan bolesnik (< 0,1%) u svakoj liječenoj skupini. Liječenje su zbog štetnog događaja genitalne infekcije prekinula 3 (0,1%) bolesnika u skupini liječenoj dapagliflozinom i nijedan u onoj koja je primala placebo.

Zabilježeni su slučajevi fimoze/stečene fimoze istovremeno s genitalnim infekcijama, a u nekim je slučajevima bilo potrebno obrezivanje.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi Fournierove gangrene u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore, uključujući dapagliflozin (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju DECLARE, provedenom u 17 160 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i sa medijanom izloženosti lijeku od 48 mjeseci, ukupno je prijavljeno 6 slučajeva Fournierove gangrene, jedan u skupini koja je liječena dapagliflozinom i 5 u skupini koja je primala placebo.

Hipoglikemija

Učestalost hipoglikemije ovisila je o vrsti osnovnog liječenja koje se primjenjivalo u kliničkim ispitivanjima kod šećerne bolesti.

U ispitivanjima u kojima je dapagliflozin primijenjen kao monoterapija, kao dodatak metforminu ili kao dodatak sitagliptinu (sa ili bez metformina), učestalost blažih epizoda hipoglikemije bila je podjednaka (< 5%) u svim ispitanim skupinama, uključujući i onu koja je primala placebo do 102. tjedna liječenja. U svim su ispitivanjima teže epizode hipoglikemije bile manje česte i usporedive između skupina liječenih dapagliflozinom ili placebom. U ispitivanjima kao dodatka liječenju sulfonilurejom odnosno inzulinom zabilježene su više stope hipoglikemije (vidjeti dio 4.5).

U ispitivanju lijeka kao dodatka glimepiridu, u 24. i 48. tjednu, blaže epizode hipoglikemije češće su prijavljene u skupini liječenoj dapagliflozinom u dozi od 10 mg i glimepiridom (6,0% odnosno 7,9%) nego u skupini koja je uz glimepirid primala placebo (2,1% odnosno 2,1%).

U ispitivanju lijeka kao dodatka inzulinu, kod ispitanika liječenih dapagliflozinom 10 mg u kombinaciji s inzulinom, prijavljene su epizode jake hipoglikemije kod 0,5% ispitanika u 24. tjednu te kod 1,0% ispitanika u 104. tjednu, a kod 0,5% ispitanika liječenih kombinacijom placeba i inzulina u 24. i 104. tjednu. Kod ispitanika koji su primali dapagliflozin 10 mg u kombinaciji s inzulinom manje epizode hipoglikemije su prijavljene kod 40,3% ispitanika u 24. tjednu te kod 53,1% ispitanika u 104. tjednu, a kod ispitanika koji su primali placebo plus inzulin, manje epizode hipoglikemije su prijavljene kod 34,0% ispitanika u 24. tjednu te kod 41,6% ispitanika u 104. tjednu.

U studiji u kojoj je dapagliflozin primijenjen zajedno s metforminom i sulfonilurejom, u trajanju do 24 tjedna, nisu prijavljene epizode jake hipoglikemije. Manje epizode hipoglikemije su bile prijavljene u 12,8% ispitanika koji su primili dapagliflozin u dozi od 10 mg plus metformin i sulfonilureju, te u 3,7% ispitanika koji su primili placebo plus metformin i sulfonilureju.

U ispitivanju DECLARE nije opažen povećan rizik od jake hipoglikemije uz terapiju dapagliflozinom u usporedbi s placebom. Epizode jake hipoglikemije prijavljene su u 58 (0,7%) bolesnika liječenih dapagliflozinom te 83 (1,0%) bolesnika koja su primala placebo.

U ispitivanju DAPA-HF epizode jake hipoglikemije prijavljene su u 4 (0,2%) bolesnika i u skupini liječenoj dapagliflozinom i u onoj koja je primala placebo. U ispitivanju DELIVER epizode jake hipoglikemije prijavljene su u 6 (0,2%) bolesnika u skupini liječenoj dapagliflozinom te 7 (0,2%) bolesnika u skupini koja je primala placebo. Epizode jake hipoglikemije opažene su samo u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Deplecija volumena

Prema objedinjenim sigurnosnim podacima iz 13 ispitivanja, reakcije koje ukazuju na depleciju volumena (uključujući prijave dehidracije, hipovolemije ili hipotenzije) prijavljene su u 1,1% ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i u 0,7% ispitanika koji su primali placebo. Ozbiljne

reakcije javile su se u < 0,2% ispitanika, podjednako među onima koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i onima koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju DECLARE broj bolesnika s događajima koji su ukazivali na depleciju volumena bio je ujednačen među liječenim skupinama: 213 (2,5%) u skupini liječenoj dapagliflozinom te 207 (2,4%) u onoj koja je primala placebo. Ozbiljni štetni događaji prijavljeni su kod 81 (0,9%) bolesnika liječenog dapagliflozinom te 70 (0,8%) onih koji su primali placebo. Među liječenim su skupinama događaji u načelu bili ujednačeni u podskupinama prema dobi, primjeni diuretika, krvnom pritisku i primjeni inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)/blokatora receptora angiotenzina II tipa 1. Među bolesnicima koji su na početku ispitivanja imali eGFR < 60 ml/min/1,73 m² zabilježeno je 19 ozbiljnih štetnih događaja koji su ukazivali na depleciju volumena u skupini liječenoj dapagliflozinom te 13 događaja u skupini koja je primala placebo.

U ispitivanju DAPA-HF broj bolesnika s događajima koji su ukazivali na depleciju volumena iznosio je 170 (7,2%) u skupini liječenoj dapagliflozinom te 153 (6,5%) u onoj koja je primala placebo.

Ozbiljni događaji sa simptomima koji ukazuju na depleciju volumena zabilježeni su u manjem broju bolesnika u skupini liječenoj dapagliflozinom (23 [1,0%]) u odnosu na skupinu koja je primala placebo (38 [1,6%]). Rezultati su bili slični neovisno o prisutnosti šećerne bolesti na početku ispitivanja i početnom eGFR-u. U ispitivanju DELIVER broj bolesnika s ozbiljnim događajima sa simptomima koji ukazuju na depleciju volumena iznosio je 35 (1,1%) u skupini liječenoj dapagliflozinom te 31 (1,0%) u onoj koja je primala placebo.

Dijabetička ketoacidoza kod šećerne bolesti tipa 2

U ispitivanju DECLARE, u kojem je medijan izloženosti lijeku iznosio 48 mjeseci, slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA) prijavljeni su u 27 bolesnika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg te 12 bolesnika koji su primali placebo. Ti su događaji bili ravnomjerno raspoređeni tokom cijelog razdoblja ispitivanja. Od 27 bolesnika u skupini liječenoj dapagliflozinom kod kojih je zabilježen DKA, njih 22 su u trenutku nastupa događaja istodobno primala inzulinsku terapiju.

Precipitirajući faktori za razvoj DKA bili su u skladu s očekivanjima za populaciju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju DAPA-HF slučajevi DKA prijavljeni su u 3 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u skupini liječenoj dapagliflozinom te ni u jednog bolesnika u skupini koja je primala placebo. U ispitivanju DELIVER slučajevi DKA prijavljeni su u 2 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u skupini liječenoj dapagliflozinom te ni u jednog bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Infekcije mokraćnih puteva

Prema objedinjenim sigurnosnim podacima iz 13 ispitivanja, infekcije mokraćnih puteva češće su prijavljene kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg u usporedbi s placebo (4,7% naspram 3,5%; vidjeti dio 4.4). Infekcije su većinom bile blage do umjerene pa su ispitanici odgovorili na početni ciklus standardnog liječenja i rijetko su morali prekinuti liječenje dapagliflozinom. Te su infekcije bile češće u žena, dok je u ispitanika s infekcijom u anamnezi postojala veća vjerojatnost ponovnog razvoja infekcije.

U ispitivanju DECLARE ozbiljne infekcije mokraćnih putova prijavljene su rjeđe uz dapagliflozin u dozi od 10 mg nego uz placebo: 79 (0,9%) naspram 109 (1,3%) događaja.

U ispitivanju DAPA-HF broj bolesnika s ozbiljnim štetnim događajima infekcije mokraćnih putova iznosio je 14 (0,6%) u skupini liječenoj dapagliflozinom te 17 (0,7%) u onoj koja je primala placebo. I u skupini liječenoj dapagliflozinom i u onoj koja je primala placebo bilo je po 5 bolesnika (0,2%) s infekcijom mokraćnih putova kao štetnim događajem koji je doveo do prekida liječenja. U ispitivanju DELIVER broj bolesnika s ozbiljnim štetnim događajima infekcije mokraćnih putova iznosio je 41 (1,3%) u skupini liječenoj dapagliflozinom te 37 (1,2%) u onoj koja je primala placebo. U skupini liječenoj dapagliflozinom bilo je 13 (0,4%) bolesnika s infekcijom mokraćnih putova kao štetnim događajem koji je doveo do prekida liječenja, dok je u skupini koja je primala placebo bilo 9 (0,3%) takvih bolesnika.

Povišene razine kreatinina

Nuspojave povezane s povišenim razinama kreatinina su grupirane (npr. smanjen bubrežni klirens

kreatinina, oštećenje bubrežne funkcije, povišenje razine kreatinina u krvi i smanjena brzina glomerularne filtracije). Prema objedinjenim sigurnosnim podacima iz 13 ispitivanja, ovako grupirane reakcije prijavljene su u 3,2% bolesnika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg te 1,8% bolesnika koji su primali placebo. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom ili blagim oštećenjem bubrega (početni eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²), ovako grupirane reakcije prijavljene su u 1,3% bolesnika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg te 0,8% bolesnika koji su primali placebo. Te su reakcije bile češće u bolesnika čiji je početni eGFR iznosio ≥ 30 i < 60 ml/min/1,73 m² (18,5% bolesnika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg naspram 9,3% onih koji su primali placebo).

Daljnja ocjena bolesnika koji su imali nuspojave povezane s bubrezima pokazala je da su se u većine njih razine kreatinina u serumu promijenile za ≤ 44 mikromola/L ($\leq 0,5$ mg/dl) u odnosu na početne vrijednosti. Porast razine kreatinina bio je općenito prolazan tokom kontinuiranog liječenja ili reverzibilan nakon prekida liječenja.

U ispitivanju DECLARE, koje je uključivalo starije bolesnike i bolesnike s oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR manji od 60 ml/min/1,73 m²), eGFR se u obje liječene skupine smanjivao tokom vremena. Nakon godinu dana, srednja vrijednost eGFR-a bila je nešto niža, a nakon 4 godine nešto viša u skupini liječenoj dapagliflozinom u odnosu na onu koja je primala placebo.

U ispitivanjima DAPA-HF i DELIVER je i u skupini liječenoj dapagliflozinom i u onoj koja je primala placebo zabilježeno smanjenje eGFR-a tokom vremena. In DAPA-HF, početno smanjenje srednje vrijednosti eGFR-a iznosilo je -4,3 ml/min/1,73 m² u skupini liječenoj dapagliflozinom te -1,1 ml/min/1,73 m² u skupini koja je primala placebo. Promjena eGFR-a od početka ispitivanja do 20. mjeseca bila je slična u obje liječene skupine: -5,3 ml/min/1,73 m² uz dapagliflozin te -4,5 ml/min/1,73 m² uz placebo. U ispitivanju DELIVER smanjenje srednje vrijednosti eGFR-a nakon jednog mjeseca iznosilo je -3,7 ml/min/1,73 m² u skupini liječenoj dapagliflozinom te -0,4 ml/min/1,73 m² u skupini koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil dapagliflozina opažen u kliničkom ispitivanju provedenom u djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dio 5.1) bio je sličan onom opaženom u ispitivanjima u odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti

putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba.

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Dapagliflozin nije imao toksičnih učinaka u zdravih ispitanika kod primjene jednokratnih peroralnih doza do 500 mg (50 puta više od maksimalne dopuštene doze u ljudi). U tih se ispitanika glukoza u mokraći mogla utvrditi tokom razdoblja koje je ovisilo o dozi (najmanje 5 dana za dozu od 500 mg), ali nisu prijavljene dehidracija, hipotenzija ni neravnoteža elektrolita, kao ni klinički značajan učinak na QTc-interval. Incidencija hipoglikemije bila je slična kao kod primjene placeba. U kliničkim ispitivanjima u kojima su u zdravih ispitanika i u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 tokom 2 tjedna primjenjivane doze do 100 mg jednom na dan (10 puta više od preporučene doze u ljudi) incidencija

hipoglikemije bila je nešto viša nego u ispitanika koji su primali placebo i nije bila povezana s dozom. Stope štetnih događaja, uključujući dehidraciju i hipotenziju, bile su podjednake kao u ispitanika koji su primali placebo, a nisu primijećene klinički značajne promjene laboratorijskih parametara povezane s dozom, uključujući vrijednosti elektrolita u serumu i biokemijske pokazatelje bubrežne funkcije.

U slučaju predoziranja treba uvesti odgovarajuće potpuno liječenje u skladu s kliničkim statusom bolesnika. Uklanjanje dapagliflozina hemodijalizom nije ispitano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, inhibitori suprijenosnika natrija-glukoze 2 (SGLT2), ATK oznaka: A10BK01

Mehanizam djelovanja

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

Inhibicija SGLT2 djelovanjem dapagliflozina smanjuje reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata u proksimalnom bubrežnom tubulu, istodobno smanjujući i reapsorpciju natrija, što dovodi do izlučivanja glukoze kroz mokraću i osmotske diureze. Dakle, dapagliflozin povećava isporuku natrija u distalni tubul, što povećava tubuloglomerularnu povratnu spregu i smanjuje intraglomerularni pritisak. U kombinaciji s osmotskom diurezom, to dovodi do smanjenja volumnog preopterećenja, sniženja krvnog pritiska te smanjenja predopterećenja i zaopterećenja, što bi moglo imati povoljne učinke na srčano remodeliranje i dijasolička funkcija i očuvati bubrežnu funkciju. Povoljni srčani učinci dapagliflozina nisu isključivo ovisni o učinku na snižavanje razine glukoze u krvi te nisu ograničeni na bolesnike sa šećernom bolešću, što je dokazano u ispitivanjima DAPA-HF i DELIVER. Drugi učinci uključuju porast vrijednosti hematokrita i smanjenje tjelesne težine.

Dapagliflozin poboljšava razine glukoze u plazmi i natašte i postprandijalno smanjujući reapsorpciju glukoze u bubrežima, što dovodi do izlučivanja glukoze mokraćom. To je izlučivanje glukoze (glikozurički učinak) vidljivo nakon prve doze, kontinuirano traje tokom 24-satnog doznog intervala i održava se za cijelog trajanja liječenja. Količina glukoze koja se ovim mehanizmom izluči putem bubrega ovisi o koncentraciji glukoze u krvi i brzini glomerularne filtracije (GFR). Stoga nije izgledno da će u ispitanika s normalnom razinom glukoze u krvi dapagliflozin uzrokovati hipoglikemiju. Dapagliflozin ne ometa normalnu endogenu proizvodnju glukoze kao odgovor na hipoglikemiju. Dapagliflozin djeluje neovisno o lučenju inzulina i djelovanju inzulina. U kliničkim ispitivanjima dapagliflozina opaženo je poboljšanje procjene modela homeostaze za funkciju beta-stanica (HOMA beta-stanica).

SGLT2 je selektivno eksprimiran u bubrežima. Dapagliflozin ne inhibira druge prijenosnike glukoze važne za prijenos glukoze u periferna tkiva i > 1400 puta je selektivniji za SGLT2 nego za SGLT1, najvažniji prijenosnik u crijevima odgovoran za apsorpciju glukoze.

Farmakodinamički učinci

U zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 je nakon primjene dapagliflozina primijećeno povećanje količine glukoze izlučene mokraćom. U ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su tokom 12 tjedana primali dozu dapagliflozina od 10 mg na dan u mokraću je izlučeno otprilike 70 g glukoze na dan (što odgovara 280 kcal/dan). Znakovi održanog izlučivanja glukoze primijećeni su u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su primali dozu dapagliflozina od 10 mg na dan u trajanju do 2 godine.

Ovo izlučivanje glukoze mokraćom potaknuto dapagliflozinom dovodi i do osmotske diureze i povećanja volumena mokraće u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Povećanje volumena mokraće u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg održalo se do 12. tjedna, a volumen se povećao na približno 375 ml/dan. Povećanje volumena mokraće povezano je s blagim i prolaznim povećanjem izlučivanja natrija mokraćom koje nije bilo udruženo s promjenama

koncentracije natrija u serumu.

Izlučivanje mokraćne kiseline mokraćom također se privremeno povećalo (tokom 3-7 dana), a bilo je popraćeno trajnim smanjenjem koncentracije mokraćne kiseline u serumu. U 24. tjednu se smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu kretalo od -48,3 do -18,3 mikromola/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Šećerna bolest tipa 2

Sastavni dijelovi liječenja šećerne bolesti tipa 2 su i poboljšanje regulacije glikemije i smanjenje pobola i smrtnosti od kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti.

Kako bi se utvrdili učinak na glikemiju i sigurnost lijeka Dagrafors, provedeno je četrnaest dvostruko slijepih, randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja sa 7056 odraslih ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2; 4737 ispitanika u tim ispitivanjima liječeno je dapagliflozinom. U dvanaest je ispitivanja liječenje trajalo 24 tjedna, 8 je bilo s dugoročnim nastavcima u rasponu od 24 do 80 tjedana (do ukupnog trajanja ispitivanja od 104 tjedna) u jednom ispitivanju je liječenje trajalo 28 tjedana, dok je jedno ispitivanje trajalo 52 tjedna s dugoročnim nastavkom od 52 i 104 tjedna (ukupno trajanje ispitivanja 208 tjedana). Srednje trajanje šećerne bolesti bilo je između 1,4 i 16,9 godina. Pedeset posto (50%) ispitanika imalo je blago oštećenje bubrežne funkcije, a 11% umjereno oštećenje bubrežne funkcije. Među ispitanicima je bilo 51% muškaraca, 84% bijelaca, 8% azijskog podrijetla, 4% crnaca i 4% pripadnika drugih rasnih skupina. Osamdeset i jedan posto (81%) ispitanika imalo je indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 27 . Nadalje, dva 12-tjedna, placebo kontrolirana ispitivanja su provedena kod bolesnika s nedovoljno dobro reguliranom šećernom bolešću tipa 2 i hipertenzijom.

Kako bi se ocijenio učinak lijeka na kardiovaskularne i bubrežne događaje, provedeno je ispitivanje kardiovaskularnih ishoda (DECLARE) u kojem se dapagliflozin u dozi od 10 mg uspoređivao s placebo u 17 160 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i utvrđenom kardiovaskularnom bolešću ili bez nje.

Regulacija glikemije Monoterapija

Provedeno je dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u trajanju od 24 tjedna (s dodatnim razdobljem nastavka) kako bi se utvrdila djelotvornost i sigurnost monoterapije lijekom Dagrafors u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 u kojih glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana. Liječenje dapagliflozinom jedanput na dan rezultiralo je statistički značajnim ($p < 0,0001$) sniženjem HbA1c u usporedbi s placebo (Tablica 2).

U razdoblju nastavka ispitivanja, sniženje HbA1c održalo se do 102. tjedna (prilagođena srednja promjena od početne vrijednosti iznosila je -0,61% kod primjene 10 mg dapagliflozina, a -0,17% kod placebo).

Tablica 2. Rezultati placebo kontroliranog ispitivanja dapagliflozina kao monoterapije nakon 24 tjedna (LOCFa)

	Monoterapija Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Početna vrijednost (srednja)	8.01	7.79
Promjena od početne vrijednosti ^c	-0.89	-0.23
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-0.66* (-0.96, -0.36)	
Ispitanici (%) u kojih je postignut: HbA1c < 7%		
Prilagođeno za početnu vrijednost	50.8 ^s	31.6

Tjelesna težina (kg)		
Početna vrijednost (srednja)	94.13	88.77
Promjena od početne vrijednosti ^c	-3.16	-2.19
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-0.97 (-2.20, 0.25)	

^aLOCF: Prijenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (prije primjene terapije za nužnu regulaciju neregulirane glikemije u ispitanika kojima je ona primijenjena) (*Last observation carried forward*)

^bSvi randomizirani ispitanici koji su tokom kratkoročnog dvostruko slijepog razdoblja uzeli barem jednu dozu ispitivanog lijeka u dvostruko slijepom ispitivanju

^cSrednja vrijednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost p-vrijednost < 0,0001 naspram placeba

^dNije procijenjena statistička značajnost zbog postupka sekvencijalnog testiranja za sekundarne mjere ishoda

Dodatna terapija (kombinirano liječenje)

U 52-tjednom ispitivanju neinferiornosti, kontroliranom aktivnim lijekom (s nastavcima od 52, odnosno 104 tjedna), Dagraforsa se ocjenjivala pridodana metforminu u usporedbi sa sulfonilurejom pridodanom metforminu u bolesnika u kojih glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana (HbA1c > 6,5% i ≤ 10%). Rezultati su pokazali podjednako prosječno smanjenje HbA1c u odnosu na početnu vrijednost do 52. tjedna u usporedbi s glipizidom, čime je dokazana neinferiornost (Tablica 3). U 104. tjednu, prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost HbA1c je bila -0,32% za dapagliflozin i -0,14% za glipizid. U 208. tjednu, prilagođena srednja promjena vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost iznosila je -0,10% za dapagliflozin te 0,20% za glipizid. Barem jednu epizodu hipoglikemije imao je značajno manji udio ispitanika u skupini liječenoj dapagliflozinom (3,5% tokom 52 tjedna, 4,3% tokom 104 tjedna i 5,0% tokom 208 tjedana), nego u skupini koja je primala glipizid (40,8% tokom 52 tjedna, 47% tokom 104 tjedna i 50,0% tokom 208 tjedana). Udio ispitanika koji su ostali u ispitivanju u 104. i 208. tjednu je bio 56,2% odnosno 39,7% u skupini liječenoj dapagliflozinom i 50,0% odnosno 34,6% u skupini liječenoj glipizidom.

Tablica 3. Rezultati ispitivanja kontroliranog aktivnim lijekom u kojem su se uspoređivali dapagliflozin i glipizid pridodani metforminu nakon 52 tjedna (LOCFa)

Parameter	Dapagliflozin + metformin	Glipizid+ metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Početna vrijednost (srednja)	7.69	7.74
Promjena od početne vrijednosti ^c	-0.52	-0.52
Razlika u odnosu na glipizid + metformin ^c (95% CI)	-0.00 ^d (-0.11, 0.11)	
Tjelesna težina (kg)		
Početna vrijednost (srednja)	88.44	87.60
Promjena od početne vrijednosti ^c	-3.22	1.44
Razlika u odnosu na glipizid + metformin ^c (95% CI)	-4.65 [*] (-5.14, -4.17)	

^aLOCF: Prijenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (*Last observation carried forward*) ^bRandomizirani i liječeni ispitanici kod kojih je izmjerena djelotvornost na početku liječenja i barem jednom nakon početka liječenja

^cSrednja vrijednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

^dNeinferiornost u odnosu na glipizid + metformin

* p-vrijednost < 0,0001

Dapagliflozin pridodan liječenju metforminom, glimepiridom, metforminom i sulfonilurejom, sitagliptinom (sa ili bez metformina) ili inzulinom doveo je do statistički značajnog sniženja HbA1c u 24 tjedna u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo (p < 0,0001; Tablice 4, 5 i 6).

Sniženja HbA1c primijećena u 24. tjednu održala su se u ispitivanjima lijeka kao dodatka u kombiniranom liječenju (glimepiridom i inzulinom) tokom 48 tjedana (glimepirid) te do 104. tjedna

(inzulin). U 48. tjednu, kada su bili dodani sitagliptinu (sa ili bez metformina), prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost za dapagliflozin 10 mg je bila -0,30%, a za placebo 0,38%. U ispitivanju lijeka kao dodatka liječenju metforminom sniženja HbA1c održala su se do 102. tjedna (prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost za dozu dapagliflozina od 10 mg iznosila je -0,78%, a za placebo 0,02%). U 104. tjednu za inzulin (sa ili bez dodatnih oralnih lijekova za sniženje glukoze), HbA1c je smanjen te je prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost za dapagliflozin 10 mg iznosila -0,71%, a za placebo -0,06%. U 48. i 104. tjednu, doza inzulina je ostala stabilna u usporedbi s početnom vrijednošću od kod ispitanika liječenih dapagliflozinom 10 mg (prosječna doza 76 IU/dan). U grupi koja je primala placebo, u 48. tjednu primijećeno je srednje povećanje od 10,5 IU/dan od početne vrijednosti (srednja vrijednost prosječne doze 84 IU/dan), a 104. tjednu primijećeno je srednje povećanje od 18,3 IU/dan od početne vrijednosti (srednja vrijednost prosječne doze 92 IU/dan). Udio ispitanika koji su ostali u ispitivanju u 104. tjednu je bio 72,4% za grupu liječenu dapagliflozinom 10 mg i 54,8% za grupu koja je primala placebo group.

Tablica 4. Rezultati placebom kontroliranih ispitivanja dapagliflozina kao dodatka u kombiniranom liječenju metforminom, ili sitagliptinom (sa ili bez metformina) u trajanju od 24 tjedna (LOCFa)

	Dodatak kombiniranom liječenju			
	Metformin ¹		DPP-4 inhibitor (sitagliptin ²) ± metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Početna vrijednost (srednja)	7.92	8.11	7.90	7.97
Promjena od početne vrijednosti ^c	-0.84	-0.30	-0.45	0.04
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-0.54* (-0.74, -0.34)		-0.48* (-0.62, -0.34)	
Ispitanici (%) u kojih je: HbA1c < 7%				
Prilagođena za početnu vrijednost	40.6**	25.9		
Tjelesna težina (kg)				
Početna vrijednost (srednja)	86.28	87.74	91.02	89.23
Promjena od početne vrijednosti ^c	-2.86	-0.89	-2.14	-0.26
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-1.97* (-2.63, -1.31)		-1.89* (-2.37, -1.40)	

¹Metformin ≥ 1500 mg/dan;

²sitagliptin 100 mg/dan

^aLOCF: Prijenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (prije primjene terapije za nužnu regulaciju neregulirane glikemije u ispitanika kojima je ona primijenjena) (*Last observation carried forward*)

^bSvi randomizirani ispitanici koji su tokom kratkoročnog dvostruko slijepog razdoblja uzeli barem jednu dozu ispitivanog lijeka u dvostruko slijepom ispitivanju

^cSrednja vrijednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

*p-vrijednost < 0,0001 u odnosu na placebo + peroralni lijek za snižavanje razine glukoze

*p-vrijednost < 0,05 u odnosu na placebo + peroralni lijek za snižavanje razine glukoze

Tablica 5. Rezultati placebom kontroliranog ispitivanja dapagliflozina u kombinaciji sa sulfonilurejom (glimepiridom) ili metforminom i sulfonilurejom u trajanju od 24 tjedna

Dodatak u kombiniranom liječenju	
Page 15 of 26	

**Odobreno
ALMBIH
17.6.2026.**

	Sulfonilureja (glimepirid ¹)		Sulfonilureja ± metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N ^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Početna vrijednost (srednja)	8.07	8.15	8.08	8.24
Promjena od početne vrijednosti ^c	-0.82	-0.13	-0.86	-0.17
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-0.68*		-0.69*	
	(-0.86, -0.51)		(-0.89, -0.49)	
Ispitanici (%) u kojih je: HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Prilagođeno za početnu vrijednost	31.7*	13.0	31.8*	11.1
Tjelesna težina (kg) (LOCF)^d				
Početna vrijednost (srednja)	80.56	80.94	88.57	90.07
Promjena od početne vrijednosti ^c	-2.26	-0.72	-2.65	-0.58
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-1.54*		-2.07*	
	(-2.17, -0.92)		(-2.79, -1.35)	

¹ Glimepirid 4 mg/dan;

² Metformin (s trenutnim ili produljenim oslobađanjem) ≥1500 mg/dan plus maksimalna podnošljiva doza sulfonilureje, koja mora iznositi barem pola maksimalne doze, najmanje 8 tjedana prije uključivanja u studiju.

^a Randomizirani i liječeni bolesnici kod kojih je mjerena djelotvornost pri početnoj vrijednosti te barem još jednom nakon početne vrijednosti.

^b Stupci 1 i 2, HbA1c je analiziran koristeći LOCF (vidjeti opasku d); Stupci 3 i 4, HbA1c je analiziran koristeći LRM (vidjeti opasku e)

^c Srednja vrijednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

^d LOCF: Prijenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (prije primjene terapije za nužnu regulaciju neregulirane glikemije u ispitanika kojima je ona primijenjena) (*Last observation carried forward*)

^e LRM: Longitudinalna analiza ponovljenih mjerenja (*Longitudinal repeated measures analysis*)

* p-vrijednost < 0,0001 u odnosu na placebo + peroralni lijek za snižavanje razine glukoze

Tablica 6. Rezultati placebom kontroliranog ispitivanja dapagliflozina u kombinaciji s inzulinom (samostalno ili s peroralnim lijekovima za snižavanje razine glukoze) nakon 24 tjedna (LOCFa)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± oralni lijekove za snižavanje razine glukoze ²	Placebo + insulin ± oralni lijekove za snižavanje glukoze ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)^b		
Početna vrijednost (srednja)	8.58	8.46
Promjena od početne vrijednosti ^c	-0.90	-0.30
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-0.60*	
	(-0.74, -0.45)	
Tjelesna težina (kg) (LOCF)^d		
Početna vrijednost (srednja)	94.63	94.21
Promjena od početne vrijednosti ^c	-1.67	-0.02
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-1.68*	
	(-2.19, -1.18)	
Srednja dnevna doza inzulina (IU)¹		
Početna vrijednost (srednja)	77.96	73.96
Promjena od početne vrijednosti ^c	-1.16	5.08
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-6.23*	
	(-8.84, -3.63)	
Ispitanici sa smanjenjem srednje		

dnevne doze inzulina od
najmanje 10% (%)

19.7**

11.0

^a LOCF: Prijenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (prije ili na dan prvog povećanja doze inzulina, ako je potrebno) (*Last observation carried forward*)

^b Svi randomizirani bolesnici koji su tokom kratkoročnog dvostruko slijepog razdoblja uzeli barem jednu dozu ispitivanog lijeka u dvostruko slijepom ispitivanju

^c Srednja vrijednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost i prisutnost peroralnih lijekova za snižavanje razine glukoze

* p--vrijednost < 0,0001 u odnosu na placebo + inzulin ± peroralni lijek za snižavanje razine glukoze

* p--vrijednost < 0,05 u odnosu na placebo + inzulin ± peroralni lijek za snižavanje razine glukoze

¹ Povećanje doze inzulina (uključujući kratkodjelujući, srednjedugodjelujući i bazalni inzulin) bilo je dopušteno samo ako su ispitanici zadovoljili unaprijed utvrđene kriterije za FPG (glukoza u plazmi natašte). ² Pedeset posto ispitanika je na početku liječenja primalo inzulin; 50% ih je uz inzulin je primalo 1 ili 2 oralna lijeka za snižavanje razine glukoze: u potonjoj je skupini 80% ispitanika primalo samo metformin, 12% metformin i sulfonilureju, a ostali su primali druge oralne lijekove za snižavanje razine glukoze.

U kombinaciji sa metforminom u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

Ukupno 1236 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koja nije dovoljno dobro kontrolirana ($HbA1c \geq 7,5\%$ i $\leq 12\%$) i koji prethodno nisu bili liječeni, sudjelovalo je u dva ispitivanja kontrolirana aktivnim lijekom u trajanju od 24 tjedna kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost dapagliflozina (5 mg ili 10 mg) u kombinaciji s metforminom u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni u usporedbi s terapijom s pojedinačnim komponentama.

Liječenje dapagliflozinom od 10 mg u kombinaciji s metforminom (do 2000 mg po danu) pružilo je značajno poboljšanje u $HbA1c$ u usporedbi sa pojedinačnim komponentama (tablica 7), i dovelo do većeg smanjenja glukoze u plazmi natašte (u usporedbi sa pojedinačnim komponentama) i tjelesne težine (u usporedbi sa metforminom).

Tablica 7. Rezultati nakon 24 tjedna (LOCFa) u aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju kombiniranog liječenja dapagliflozinom i metforminom u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	9.10	9.03	9.03
Promjena od početne vrijednosti ^c	-1.98	-1.45	-1.44
Razlika u odnosu na dapagliflozin ^c	-0.53*		
(95% CI)	(-0.74, -0.32)		
Razlika u odnosu na metformin ^c	-0.54*	-0.01	
(95% CI)	(-0.75, -0.33)	(-0.22, 0.20)	

^a LOCF: Prijenos zadnjih zabilježenih vrijednosti (prije primjene terapije za hitnu regulaciju glikemije u ispitanika kojima je primijenjena takva terapija) (*Last observation carried forward*)

^b Svi randomizirani ispitanici koji su tokom kratkoročnog dvostruko slijepog razdoblja uzeli barem jednu dozu ispitivanog lijeka u dvostruko slijepom ispitivanju

^c Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

* p-vrijednost < 0,0001.

Kombinirano liječenje sa eksenatidom s produljenim oslobađanjem

U dvostruko slijepom ispitivanju, kontroliranom aktivnim komparatorom u trajanju od 28 tjedana, kombinacija dapagliflozina i eksenatida s produljenim oslobađanjem (agonist GLP-1 receptora) uspoređena je sa samim dapagliflozinom i samim eksenatidom s produljenim oslobađanjem u ispitanika s neodgovarajućom kontrolom glikemije kod liječenja samo metforminom ($HbA1c \geq 8\%$ i $\leq 12\%$). Sve liječene skupine imale su smanjenje $HbA1c$ u usporedbi sa početnom vrijednosti.

Kombinirano liječenje u skupini sa dapagliflozinom od 10 mg i eksenatidom s produljenim oslobađanjem pokazalo je superiorno smanjenje $HbA1c$ od početne vrijednosti u usporedbi sa samim dapagliflozinom i samim eksenatidom s produljenim oslobađanjem (tablica 8).

Tablica 8. Rezultati 28-tjednog ispitivanja dapagliflozina i eksenatida s produljenim oslobađanjem u usporedbi sa samim dapagliflozinom i samim eksenatidom s produljenim oslobađanjem, u kombinaciji sa metforminom (analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg jedanput dnevno + Exenatide 2 mg prolonged-release Jedanput tjedno	Dapagliflozin 10 mg jedanput dnevno + Placebo jedanput tjedno	Exenatide 2 mg prolonged-release jedanput tjedno + Placebo jedanput dnevno
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Početna vrijednost (srednja)	9.29	9.25	9.26
Promjena od početne vrijednosti ^a	-1.98	-1.39	-1.60
Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačnog lijeka u promjeni od početne vrijednosti (95% CI)		-0.59* (-0.84, -0.34)	-0.38** (-0.63, -0.13)
Ispitanici (%) u kojih je postignut: HbA1c < 7%	44.7	19.1	26.9
Tjelesna težina (kg)			
Početna vrijednost (srednja)	92.13	90.87	89.12
Promjena od početne vrijednosti ^a	-3.55	-2.22	-1.56
Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačnog lijeka u promjeni od početne vrijednosti (95% CI)		-1.33* (-2.12, -0.55)	-2.00* (-2.79, -1.20)

N=broj bolesnika, CI=interval pouzdanosti.

^aPrilagođena srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *Least Squares Means*) i razlika među liječenim skupinama u promjeni od početnih vrijednosti u 28. tjednu dobiveni su koristeći mješoviti model sa ponovljenim mjerenjima (engl. *mixed model with repeated measures*), uključujući liječenje, regiju, početni HbA1c stratum (< 9,0% ili ≥ 9,0%), tjedan, i interakciju liječenja po tjednima kao fiksne faktore i početnu vrijednost kao kovarijancu.

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

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

Analize isključuju mjerenja nakon primjene terapije za nužnu regulaciju neregulirane glikemije i nakon preranog prekida primjene ispitivanog lijeka.

Glukoza u plazmi natašte

Liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg u monoterapiji ili kao dodatak u kombiniranom liječenju metforminom, glimepiridom, metforminom i sulfonilurejom, sitagliptinom (sa ili bez metformina) ili inzulinom dovelo je do statistički značajnih smanjenja vrijednosti glukoze u plazmi natašte (engl. fasting plasma glucose, FPG) (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) u usporedbi s placebom (-0,33 do 0,21 mmol/l [-6,0 do 3,8 mg/dl]). Ovaj je učinak primijećen u prvom tjednu liječenja, a održao se u ispitivanjima nastavljenima do 104. tjedna.

Kombinirano liječenje dapagliflozinom 10 mg i eksenatidom s produljenim oslobađanjem rezultiralo je značajno povećanim smanjenjem glukoze u plazmi natašte (engl. fasting plasma glucose, FPG) u 28. tjednu: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), u usporedbi sa -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) za sami dapagliflozin (p<0,001) i -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) za sami eksenatid (p < 0,001).

U posebnom ispitivanju u bolesnika sa šećernom bolešću koji su imali eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m², liječenje dapagliflozinom pokazalo je smanjenje razine glukoze u plazmi natašte u tjednu 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) u usporedbi sa -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) kod bolesnika koji su primili placebo (p=0,001).

Vrijednosti glukoze postprandijalno

Liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg kao dodatak glimepiridu dovelo je do statistički značajnog smanjenja razine glukoze 2 sata nakon obroka u 24 tjedna koje se je održalo do tjedna 48.

Liječenje dapagliflozinom 10 mg kao dodatkom sitagliptinu (sa ili bez metformina) dovelo je do smanjenja razine glukoze 2 sata nakon obroka u 24 tjedna koje se je održalo do tjedna 48.

Kombinirano liječenje dapagliflozinom od 10 mg i eksenatidom s produljenim oslobađanjem rezultiralo je značajno većim smanjenjem razine glukoze 2 sata nakon obroka u 28. tjednu u usporedbi s jednim i drugim lijekom zasebno.

Tjelesna težina

Dapagliflozin u dozi od 10 mg kao dodatak liječenju metforminom, glimepiridom, metforminom i sulfonilurejom, sitagliptinom (sa ili bez metformina) ili inzulinom doveo je do statistički značajnog smanjenja tjelesne težine u 24 tjedna ($p < 0.0001$, Tablice 4 i 5). Ovi učinci su održani u dugoročnim ispitivanjima. U 48. tjednu, razlika za dapagliflozin kao dodatak sitagliptinu (sa ili bez metformina) u usporedbi s placebom je bila -2,22 kg. U 102. tjednu, razlika za dapagliflozin kao dodatak sitagliptinu (sa ili bez metformina) u usporedbi s placebom je bila -2,14 kg, dok je razlika za dapagliflozin kao dodatak inzulinu u usporedbi s placebom bila -2,88 kg.

Kao dodatak terapiji metforminu u ispitivanju neinferiornosti kontroliranom aktivnim lijekom, dapagliflozin je u usporedbi s glipizidom doveo do statistički značajnog smanjenja tjelesne težine od -4,65 kg u 52. tjednu ($p < 0.0001$, Tablica 3) koja je održana u 104. i 208. tjednu (-5,06 kg odnosno -4,38 kg).

Kombinacija dapagliflozina od 10 mg i eksenatida sa produljenim oslobađanjem pokazala je značajno veće smanjenje tjelesne težine u usporedbi s jednim i drugim lijekom zasebno (Tablica 8.).

U 24-tjednom ispitivanju sa 182 ispitanika sa šećernom bolešću čiji je tjelesni sastav ocijenjen uz pomoć dvoenergetske rendgenske apsorpciometrije (DXA) pokazalo se da kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg i metformina u usporedbi s placebom i metforminom dolazi do smanjenja tjelesne težine i mase masnog tkiva izmjerene primjenom DXA, a ne do smanjenja mase nemasnog tkiva i gubitka tekućine. U podispitivanju u kojem je primijenjeno oslikavanje magnetskom rezonancom liječenje lijekom Dagrafors i metforminom dovelo je do smanjenja brojčane vrijednosti visceralnog masnog tkiva u usporedbi s liječenjem placebom i metforminom.

Krvni pritisak

U unaprijed određenoj analizi objedinjenih podataka iz 13 placebom kontroliranih ispitivanja, u 24. tjednu se kao posljedica primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg sistolički krvni pritisak u odnosu na početnu vrijednost promijenio za -3,7 mmHg, a dijastolički za -1,8 mmHg, dok je kod primjene placeba ta promjena iznosila -0,5 mmHg za sistolički i -0,5 mmHg za dijastolički krvni pritisak. Slična smanjenja primijećena su do 104. tjedna.

Kombinirano liječenje dapagliflozinom od 10 mg i eksenatidom s produljenim oslobađanjem rezultiralo je značajno većim smanjenjem sistoličkog krvnog pritiska u 28. tjednu (-4,3 mmHg) u usporedbi sa samim dapagliflozinom (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) i sa samim eksenatidom s produljenim oslobađanjem (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

U dva 12-tjedna, placebom kontrolirana ispitivanja ukupno su 1062 bolesnika s nedovoljno dobro reguliranom šećernom bolešću tipa 2 i hipertenzijom (unatoč postojećoj stabilnoj terapiji ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzinskih receptora u jednom ispitivanju, odnosno ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzinskih receptora uz još jedan dodatni antihipertenziv u drugom ispitivanju) liječena dapagliflozinom u dozi od 10 mg ili placebom. U 12. tjednu u oba ispitivanja, dapagliflozin u dozi od 10 mg plus uobičajena antidijabetička terapija doveli su do poboljšanja vrijednosti HbA1c za prosječno 3,1 te snizili za placebo korigiran sistolički krvni pritisak za prosječno 4,3 mmHg.

U posebnom ispitivanju u bolesnika sa šećernom bolešću koji su imali eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m², liječenje dapagliflozinom pokazalo je smanjenje krvnog pritiska u sjedećem položaju u tjednu 24: -

4,8 mmHg u usporedbi sa -1,7 mmHg kod bolesnika koji su primili placebo ($p < 0,05$).

Regulacija glikemije u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije KBB stadija 3A (eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m²)

Djelotvornost dapagliflozina ispitana je u posebnom ispitivanju u bolesnika sa šećernom bolešću koji su imali eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m² sa nedovoljnom regulacijom glikemije uz standardnu terapiju. Liječenje sa dapagliflozinom dovelo je do smanjenja razine HbA1c i tjelesne težine u usporedbi sa bolesnicima koji su primali placebo (Tablica 9).

Tablica 9. Rezultati nakon 24. tjedna u placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika sa šećernom bolešću koji su imali eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozin 10 mg ^a	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8.35	8.03
Promjena od početne vrijednosti ^b	-0.37	-0.03
Razlika u odnosu na placebo ^b	-0.34*	
(95% Interval pouzdanosti CI)	(-0.53, -0.15)	
Tjelesna težina (kg)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	92.51	88.30
Postotak promjene od početne vrijednosti ^c	-3.42	-2.02
Razlika u postotku promjene u odnosu na placebo ^c	-1.43*	
(95% Interval pouzdanosti CI)	(-2.15, -0.69)	

^a Metformin ili metforminklorid bili su dio uobičajene terapije u 69,4% odnosno 64,0% bolesnika u skupini liječenoj dapagliflozinom odnosno skupini koja je primala placebo.

^b Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

^c Izvedeno iz vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata prilagođene za početnu vrijednost

* $p < 0,001$

Bolesnici s početnom HbA1c $\geq 9\%$

U unaprijed specificiranoj analizi ispitanika s početnom HbA1c $\geq 9\%$ liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg dovelo je do statistički značajnog sniženja HbA1c u 24. tjednu kad je lijek primijenjen u monoterapiji (prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost: -2,04% za dapagliflozin u dozi od 10 mg i 0,19% za placebo) i kao dodatak liječenju metforminom (prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost: -1,32% za dapagliflozin i -0,53% za placebo).

Zatajenje srca kod pacijenata s dijabetesom tipa 2

Kardiovaskularni i bubrežni ishodi kod pacijenata s tip 2 dijabetesom

Ispitivanje DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) bilo je međunarodno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno kako bi se utvrdio učinak dapagliflozina u usporedbi s placebom na kardiovaskularne ishode kada se primjenjuju kao dodatak trenutnoj osnovnoj terapiji. Svi su bolesnici imali šećernu bolest tipa 2 i najmanje dva dodatna faktora kardiovaskularnog rizika (dob ≥ 55 godina kod muškaraca ili ≥ 60 godina kod žena te jedan ili više od sljedećih faktora: dislipidemija, hipertenzija ili trenutna konzumacija duhana) ili utvrđenu kardiovaskularnu bolest.

Od 17 160 randomiziranih bolesnika, njih 6974 (40,6%) imalo je utvrđenu kardiovaskularnu bolest, dok njih 10 186 (59,4%) nije imalo utvrđenu kardiovaskularnu bolest. 8582 bolesnika randomizirana su za primanje dapagliflozina u dozi od 10 mg, a njih 8578 za primanje placeba. Bolesnici su praćeni tokom medijana od 4,2 godine.

Srednja vrijednost dobi ispitivane populacije iznosila je 63,9 godina, a 37,4% bolesnika bilo je ženskog spola. Ukupno je 22,4% bolesnika imalo šećernu bolest ≤ 5 godina, a srednje trajanje šećerne bolesti bilo je 11,9 godina. Srednja vrijednost HbA1c iznosila je 8,3%, a srednja vrijednost ITM-a 32,1 kg/m².

Na početku ispitivanja 10,0% bolesnika imalo je zatajenje srca u anamnezi. Srednja vrijednost eGFR-

a iznosila je 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4% bolesnika imalo je eGFR < 60 ml/min/1,73 m², a njih 30,3% imalo je mikroalbuminuriju ili makroalbuminuriju (omjer albumina i kreatinina u mokraći ≥ 30 i ≤ 300 mg/g odnosno > 300 mg/g).

Većina je bolesnika (98%) na početku ispitivanja uzimala jedan ili više antidijabetika, uključujući metformin (82%), inzulin (41%) i sulfonilureju (43%).

Primarne mjere ishoda bile su vrijeme do prvog nastupa velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (engl. major adverse cardiovascular event, MACE), koji je uključivao smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda ili ishemijski moždani udar, te vrijeme do prve hospitalizacije zbog zatajenja srca ili smrti zbog kardiovaskularnog uzroka. Sekundarne mjere ishoda bile su objedinjena mjera bubrežnih ishoda i smrt zbog bilo kojeg uzroka.

Veliki kardiovaskularni štetni događaji

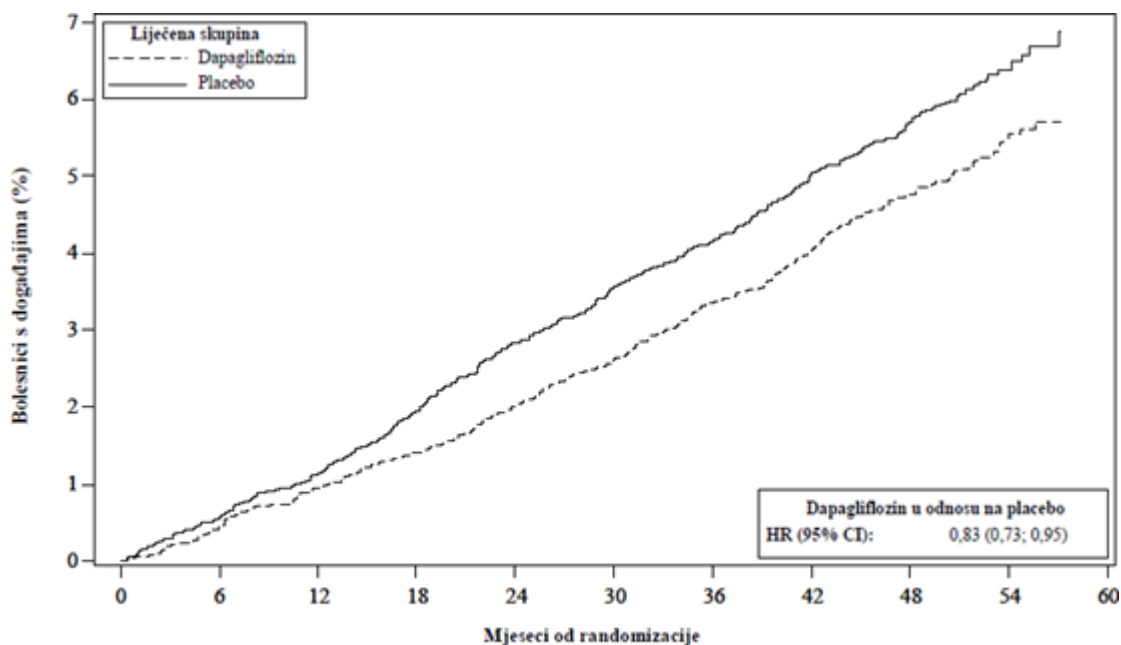
Dapagliflozin u dozi od 10 mg pokazao se neinferiornim placebo s obzirom na objedinjenu mjeru ishoda koja je uključivala smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda ili ishemijski moždani udar (jednostrani p < 0,001).

Zatajenje srca ili smrt zbog kardiovaskularnog uzroka

Dapagliflozin u dozi od 10 mg pokazao se superiornim placebo u sprječavanju hospitalizacije zbog zatajenja srca i smrti zbog kardiovaskularnog uzroka kao objedinjene mjere ishoda (Slika 1). Razlika u učinku liječenja prvenstveno proizlazi iz razlike u hospitalizacijama zbog zatajenja srca, dok u stopi smrti zbog kardiovaskularnih uzroka nije bilo razlike (Slika 2).

Korist liječenja dapagliflozinom u odnosu na placebo opažena je i u bolesnika s utvrđenom kardiovaskularnom bolešću i u onih bez nje, kao i u bolesnika sa zatajenjem srca na početku ispitivanja i u onih bez njega, te je bila dosljedna u svim ključnim podskupinama bolesnika, uključujući podskupine prema dobi, spolu, bubrežnoj funkciji (eGFR) i regiji.

Slika 1: Vrijeme do prvog nastupa hospitalizacije zbog zatajenja srca ili smrti zbog kardiovaskularnog uzroka



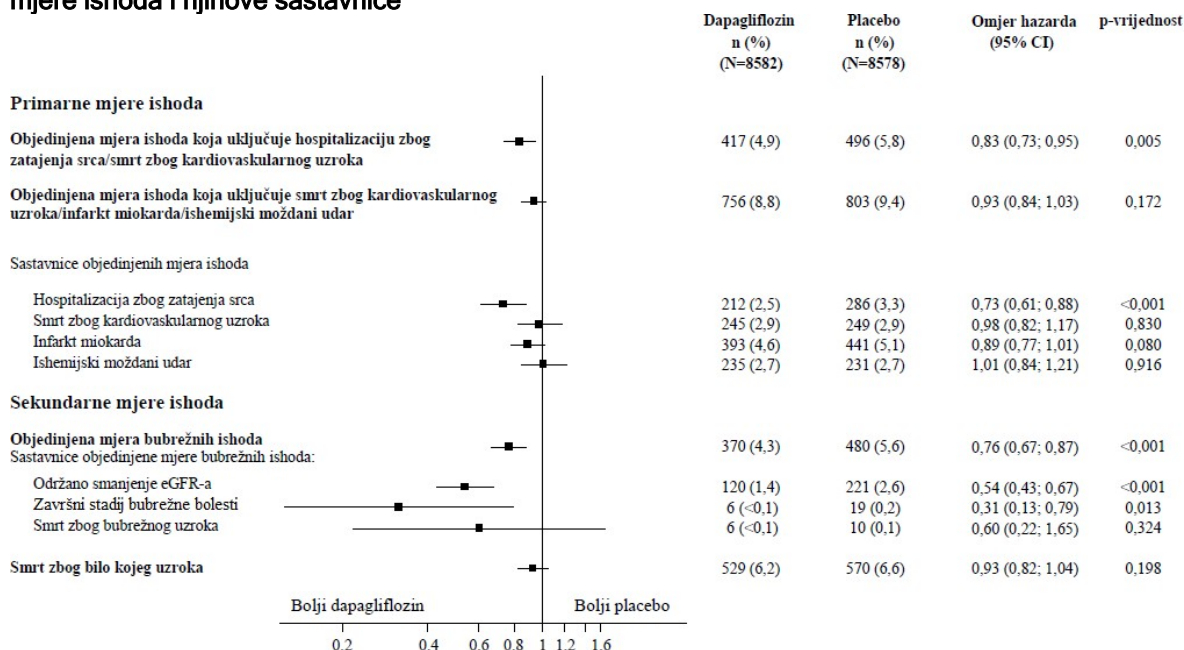
Bolesnici pod rizikom

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

Bolesnici pod rizikom odnose se na broj bolesnika kod kojih je postojao rizik na početku razdoblja. HR = omjer hazarda; CI = interval pouzdanosti.

Rezultati za primarne i sekundarne mjere ishoda prikazani su na Slici 2. Superiornost dapagliflozina u odnosu na placebo nije dokazana za MACE događaje ($p=0,172$). Stoga se u sklopu potvrdnog testiranja nisu ispitivale objedinjena mjera bubrežnih ishoda i smrt zbog bilo kojeg uzroka. Slika 2: Učinci liječenja na primarne objedinjene mjere ishoda i njihove sastavnice te na sekundarne mjere ishoda i njihove sastavnice

Slika 2: Učinci liječenja na primarne objedinjene mjere ishoda i njihove sastavnice te na sekundarne mjere ishoda i njihove sastavnice



Objedinjena mjera bubrežnih ishoda definira se kao: održano potvrđeno smanjenje eGFR-a za $\geq 40\%$ do vrijednosti eGFR-a < 60 ml/min/1,73 m² i/ili završni stadij bubrežne bolesti (dijaliza ≥ 90 dana ili presađivanje bubrega, održan potvrđen eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) i/ili smrt zbog bubrežnog ili kardiovaskularnog uzroka.

P-vrijednosti su dvostrane. P-vrijednosti za sekundarne mjere ishoda i pojedinačne sastavnice su nominalne. Vrijeme do prvog događaja analiziralo se uporabom Coxova modela proporcionalnih hazarda. Broj prvih događaja za pojedinačne sastavnice označava stvaran broj prvih događaja za svaku pojedinu sastavnicu i njihov zbroj ne odgovara broju događaja objedinjene mjere ishoda.

CI = interval pouzdanosti.

Nefropatija

Dapagliflozin je smanjio incidenciju događaja objedinjene mjere ishoda koja je obuhvaćala potvrđeno održano smanjenje eGFR-a, završni stadij bubrežne bolesti i smrt zbog bubrežnog ili kardiovaskularnog uzroka. Razlika između skupina prvenstveno proizlazi iz smanjenja broja bubrežnih događaja: održanog smanjenja eGFR-a, završnog stadija bubrežne bolesti i smrti zbog bubrežnog uzroka (Slika 2).

Omjer hazarda (engl. hazard ratio, HR) za vrijeme do nastupa nefropatije (održano smanjenje eGFR-a, završni stadij bubrežne bolesti i smrt zbog bubrežnog uzroka) iznosio je 0,53 (95% CI: 0,43; 0,66) za dapagliflozin u odnosu na placebo.

Osim toga, dapagliflozin je smanjio stopu novog nastupa održane albuminurije (HR: 0,79 [95% CI: 0,72; 0,87]) te povećao stopu povlačenja makroalbuminurije (HR: 1,82 [95% CI: 1,51; 2,20]) u usporedbi s placebom.

Pedijatrijska populacija

Šećerna bolest tipa 2

U kliničkom ispitivanju provedenom u djece i adolescenata sa šećernom bolešću tipa 2 u dobi od 10 do 24 godine, 39 bolesnika bilo je randomizirano za liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg, a 33 bolesnika za primanje placeba kao dodatka liječenju metforminom, inzulinom ili kombinacijom metformina i inzulina. U trenutku randomizacije 74 % bolesnika bilo je mlađe od 18 godina. Prilagođena srednja promjena vrijednosti HbA1c za dapagliflozin u odnosu na placebo od početka

ispitivanja do 24. tjedna iznosila je -0,75 % (95 % CI: -1,65; 0,15). Prilagođena srednja promjena vrijednosti HbA1c za dapagliflozin u odnosu na placebo, u dobnoj skupini mlađoj od 18 godina, iznosila je -0,59% (95% CI: -1,66; 0,48). U dobnoj skupini $\geq$ 18 godina srednja promjena vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost iznosila je -1,52% u skupini liječenoj dapagliflozinom (n=9) i 0,17% u skupini koja je primala placebo (n=6). Djelotvornost i sigurnost bile su slične onima opaženima u odrasloj populaciji liječenoj dapagliflozinom. Sigurnost i podnošljivost dodatno su potvrđene u 28-tjednom produžetku ispitivanja radi praćenja sigurnosti.

Zatajenje srca

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja dapagliflozina u svim podskupinama pedijatrijske populacije za prevenciju kardiovaskularnih događaja u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Dapagliflozin se nakon peroralne primjene brzo i dobro apsorbira. Maksimalne koncentracije dapagliflozina u plazmi (C_{max}) obično se dosežu u roku od 2 sata nakon primjene natašte. Geometrijska srednja vrijednost C_{max} dapagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doza dapagliflozina od 10 mg jedanput na dan iznosila je 158 ng/ml, a vrijednost AUC_{τ} 628 ng/ml. Apsolutna oralna bioraspoloživost dapagliflozina nakon primjene doze od 10 mg iznosi 78%. Primjena lijeka uz punomastan obrok smanjila je vrijednost C_{max} dapagliflozina do 50% i produljila T_{max} za približno 1 sat, ali nije utjecala na AUC u usporedbi s vrijednošću natašte. Ove se promjene ne smatraju klinički značajnima. Stoga se Dagraforsa može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Otprilike 91% dapagliflozina se veže za proteine. Vežanje za proteine nije se izmijenilo kod različitih bolesti (npr. oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije). Prosječni volumen distribucije dapagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 118 litara.

Biotransformacija

Dapagliflozin se u velikoj mjeri metabolizira, pri čemu se prvenstveno stvara dapagliflozin 3-O-glukuronid, koji je neaktivan metabolit. Dapagliflozin 3-O-glukuronid ni drugi metaboliti ne pridonose smanjenju razine glukoze. U stvaranju dapagliflozin 3-O-glukuronida posreduje UGT1A9, enzim prisutan u jetri i bubrezima, a metabolizmom posredstvom izoenzima CYP odvija se mali dio klirensa u ljudi.

Eliminacija

Nakon jedne peroralne doze dapagliflozina od 10 mg u zdravih ispitanika srednji poluvijek ($t_{1/2}$) dapagliflozina u plazmi iznosio je 12,9 sati. Srednji ukupni sistemski klirens dapagliflozina nakon intravenske primjene iznosio je 207 ml/min. Dapagliflozin i srodni metaboliti prvenstveno se eliminiraju mokraćom, od čega manje od 2% kao dapagliflozin u neizmijenjenom obliku. Nakon primjene [14C]-dapagliflozina u dozi od 50 mg utvrđeno je 96% lijeka, od čega 75% u mokraći i 21% u fecesu. U fecesu je otprilike 15% doze izlučeno u obliku osnovnog spoja.

Linearnost

Izloženost dapagliflozinu povećavala se proporcionalno povećanju doze dapagliflozina u rasponu doza od 0,1 do 500 mg, dok se farmakokinetika nije mijenjala s vremenom nakon ponovljenih dnevnih doza primjenjivanih tokom najdulje 24 tjedna.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje bubrežne funkcije

U stanju dinamičke ravnoteže (20 mg dapagliflozina jedanput na dan tokom 7 dana) u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrežne funkcije (određeno klirensom ioheksola iz plazme) srednja vrijednost sistemske izloženosti dapagliflozinu bila je 32%, 60% odnosno 87% viša nego u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom bubrežnom funkcijom. Izlučivanje glukoze u mokraću tokom 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže uvelike je ovisilo o bubrežnoj funkciji pa se tako u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom

bubrežnom funkcijom izlučilo 85 g glukoze na dan, u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega 52 g glukoze na dan, u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega 18 g glukoze na dan, a u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i teškim oštećenjem bubrežne funkcije 11 g glukoze na dan. Učinak hemodijalize na izloženost dapagliflozinu nije poznat. Učinak smanjene bubrežne funkcije na sistemsku izloženost ocjenjivao se u populacijskom farmakokinetičkom modelu. U skladu s prethodnim rezultatima, AUC predviđen tim modelom bio je veći u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću nego u onih s normalnom bubrežnom funkcijom i nije se značajno razlikovao u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću koji su imali šećernu bolest tipa 2 i onih koji nisu imali šećernu bolest.

Oštećenje jetrene funkcije

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A i B) srednja vrijednost C_{max} dapagliflozina bila je do 12% viša, a AUC-a do 36% viša nego u odgovarajućih zdravih kontrolnih ispitanika. Ove se razlike nisu smatrale klinički značajnima. U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) srednja vrijednost C_{max} dapagliflozina bila je 40% viša, a AUC-a 67% viša nego u odgovarajućih zdravih kontrolnih ispitanika.

Starije osobe (≥ 65 godina)

Ne dolazi do klinički značajnog povećanja izloženosti temeljenog isključivo na dobi u ispitanika u dobi do 70 godina. Međutim, može se očekivati povećana izloženost zbog smanjene bubrežne funkcije zbog starije dobi. Nema dovoljno podataka da bi se donijeli zaključci o izloženosti bolesnika starijih od 70 godina.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika i farmakodinamika (glikozurija) u djece sa šećernom bolešću tipa 2 u dobi od 10 do 17 godina bile su slične onima opaženima u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2.

Spol

Procijenjeno je da je srednja vrijednost AUC_{ss} dapagliflozina u žena oko 22% veća nego u muškaraca.

Rasa

Nije bilo klinički značajnih razlika u sustavnoj izloženosti između ispitanika bijele, crne i azijske rase.

Tjelesna težina

Utvrđeno je da se izloženost dapagliflozinu smanjuje s povećanjem tjelesne težine. Zbog toga u bolesnika male tjelesne težine izloženost lijeku može biti nešto veća, a u bolesnika velike tjelesne težine nešto manja. Međutim, razlike u izloženosti nisu se smatrale klinički značajnima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i toksičnosti za plodnost. U dvogodišnjim istraživanjima kancerogenosti dapagliflozin ni u jednoj dozi nije inducirao tumore ni u miševa ni u štakora.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Izravna primjena dapagliflozina u mladim štakora koji su nedavno prestali sisati te neizravna izloženost u kasnom stadiju graviditeta (vremenska razdoblja koja odgovaraju drugom i trećem tromjesečju trudnoće što se tiče sazrijevanja bubrega u ljudi) i tokom laktacije povezuju se s povećanom incidencijom i/ili težinom proširenja bubrežne nakapnice i tubula u mladunčadi.

Kad je dapagliflozin u istraživanjima juvenilne toksičnosti u štakora primjenjivan izravno od 21. do 90. dana nakon okota, kod svih je razina doza prijavljeno proširenje bubrežne nakapnice i tubula; izloženost mladunčadi pri najnižoj ispitivanoj dozi bila je ≥ 15 puta veća od izloženosti kod maksimalne preporučene doze u ljudi. Ti se nalazi povezuju s porastom težine bubrega i makroskopskim povećanjem bubrega koje se povezuje s dozom, a primijećeno je kod svih doza. Proširenje bubrežne nakapnice i tubula primijećeno u mladim životinja nije se u potpunosti povuklo u razdoblju oporavka u trajanju od otprilike mjesec dana.

U zasebnom su istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja štakorice primale lijek od 6. dana gestacije do 21. dana nakon okota, dok je mladunčad neizravno bila izložena lijeku in utero i tokom laktacije. (Da bi se procijenila izloženost dapagliflozinu u mlijeku i u mladunčadi provedeno je satelitsko istraživanje.) Povećana incidencija ili težina proširenja bubrežne nakapnice primijećena je u odraslom potomstvu liječenih ženki, ali samo kod najviše ispitivane doze (povezana izloženost dapagliflozinu u majki bila je 1415 puta viša, a u mladunčadi 137 puta viša od izloženosti u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze). Dodatna razvojna toksičnost bila je ograničena na smanjenje tjelesne težine mladunčadi povezano s dozom, a primijećena je samo kod doza ≥ 15 mg/kg/dan (što je povezano s izloženošću u mladunčadi ≥ 29 puta većom od izloženosti u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze). Toksičnost za majku primijećena je samo kod najviše ispitivane doze, a bila je ograničena na prolazna smanjenja tjelesne težine i unosa hrane pri toj dozi. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. no observed adverse effect level, NOAEL) s obzirom na razvojnu toksičnost, kod najniže ispitivane doze, povezana je sa sustavnom izloženošću majke koja je približno 19 puta veća od izloženosti u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze.

U dodatnim istraživanjima embriofetalnog razvoja u štakora i kunića dapagliflozin je primijenjen u intervalima koji odgovaraju glavnim razdobljima organogeneze svake vrste. U kunića ni kod jedne ispitivane doze nisu primijećeni toksičnost za majku ni razvojna toksičnost; najviša ispitivana doza povezana je sa sustavnom izloženošću otprilike 1191 puta većom od one kod maksimalne preporučene doze u ljudi. U štakora dapagliflozin nije bio embrioletalan ni teratogen pri izloženosti do 1441 puta većoj od one kod maksimalne preporučene doze u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Mikrokristalna celuloza
Laktoza monohidrat
Hidroksipropil celuloza
Krospovidon
Natrijev stearil fumarat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)
makrogol
titanijev dioksid E171
talk
željezov oksid, žuti E172

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 30 filmom obloženih tableta, u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

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

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

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

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-8603/23 od 04.03.2024. god.

04-07.3-1-8604/23 od 04.03.2024. god.

9. Datum revizije teksta

17.06.2026.