

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dagrafors 5 mg filmom obalené tablety
Dagrafors 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Dagrafors 5 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 5 mg dapagliflozínu (vo forme monohydrátu dapagliflozín-propándiolu).

Dagrafors 10 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg dapagliflozínu (vo forme monohydrátu dapagliflozín-propándiolu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Dagrafors 5 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 48,7 mg laktózy.

Dagrafors 10 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 97,4 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Dagrafors 5 mg filmom obalené tablety:

Svetlé hnedo-žlté, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety so značkou “5” na jednej strane.
Rozmer tablety: priemer približne 7 mm.

Dagrafors 10 mg filmom obalené tablety:

Svetlé hnedo-žlté, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety, s deliacou ryhou na jednej strane. Na jednej strane deliacej ryhy je značka “1” a na druhej “0”. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.
Rozmer tablety: približne 13 x 6,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diabetes mellitus 2. typu

Dagrafors je indikovaný dospelým a deťom vo veku 10 rokov a starším na liečbu nedostatočne kontrolovaného diabetu mellitus 2. typu ako doplnková liečba k diéte a pohybovej aktivite

- ako monoterapia, keď sa užívanie metformínu kvôli neznášanlivosti považuje za nevhodné.
- ako doplnok k iným liekom na liečbu diabetu mellitus 2. typu.

Výsledky štúdií s ohľadom na kombináciu terapií, účinky na kontrolu glykémie, kardiovaskulárne a renálne udalosti a skúmané populácie, pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1.

Zlyhávanie srdca

Dagrafors je indikovaný dospelým pacientom na liečbu symptomatického chronického zlyhávania srdca.

Chronická choroba obličiek

Dagrafors je indikovaný dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Diabetes mellitus 2. typu

Odporúčaná dávka je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne.

Ak sa dapagliflozín používa v kombinácii s inzulínom alebo látkami stimulujúcimi sekréciu inzulínu, ako sú deriváty sulfonylmočoviny, môže sa zväziť nižšia dávka inzulínu alebo látok stimulujúcich sekréciu inzulínu na zníženie rizika hypoglykémie (pozri časti 4.5 a 4.8).

Zlyhávanie srdca

Odporúčaná dávka je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne.

Chronická choroba obličiek

Odporúčaná dávka je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Na základe funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Vzhľadom na obmedzené skúsenosti sa neodporúča začať liečbu dapagliflozínom u pacientov s GFR < 25 ml/min.

U pacientov s diabetom mellitus 2. typu je hypoglykemická účinnosť dapagliflozínu znížená, ak je rýchlosť glomerulárnej filtrácie (*Glomerular Filtration Rate*, GFR) < 45 ml/min a pravdepodobne chýba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Ak GFR klesne pod 45 ml/min, u pacientov s diabetom mellitus 2. typu sa v prípade potreby dodatočnej kontroly glykémie má preto zväziť ďalšia liečba znižujúca hladinu glukózy (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatočná dávka 5 mg. Pokiaľ sa dobre znáša, môže byť dávka zvýšená na 10 mg (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Nie je odporúčaná žiadna úprava dávky v závislosti od veku.

Pediatrická populácia

Na liečbu diabetu mellitus 2. typu u detí vo veku 10 rokov a starších nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 5.1 a 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje u detí vo veku menej ako 10 rokov. Bezpečnosť a účinnosť dapagliflozínu v liečbe zlyhávania srdca alebo v liečbe chronickej choroby obličiek u detí vo veku < 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Dapagliflozín sa môže užívať perorálne jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla kedykoľvek počas dňa. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť pohárom vody. 10 mg tablety sa môžu rozdeliť na rovnaké dávky alebo na ľahšie prehĺtanie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Dapagliflozín sa nemá používať u pacientov s diabetom mellitus 1. typu (pozri „Diabetická ketoacidóza“ v časti 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na obmedzené skúsenosti sa neodporúča začať liečbu dapagliflozínom u pacientov s GFR < 25 ml/min.

Hypoglykemická účinnosť dapagliflozínu závisí od funkcie obličiek a účinnosť je znížená u pacientov s GFR < 45 ml/min a pravdepodobne chýba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 5.1 a 5.2).

V jednej štúdiu u pacientov s diabetom mellitus 2. typu so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min) mal vyšší podiel pacientov liečených dapagliflozínom v porovnaní s placebom nežiaduce reakcie vo zvýšení kreatinínu, fosforu, parathormónu (PTH) a hypotenziu.

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti u pacientov s poruchou funkcie pečene z klinických štúdií. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je zvýšená expozícia dapagliflozínu (pozri časti 4.2 a 5.2).

Použitie u pacientov s rizikom deplécie objemu a/alebo hypotenziou

Vzhľadom na mechanizmus účinku, dapagliflozín zvyšuje diurézu, ktorá môže viesť k miernemu poklesu krvného tlaku pozorovanému v klinických štúdiách (pozri časť 5.1). Toto môže byť výraznejšie u pacientov s veľmi vysokou koncentráciou glukózy v krvi.

Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých by dapagliflozínom privedený pokles krvného tlaku mohol predstavovať riziko, ako sú pacienti na antihypertenznej liečbe s anamnézou hypotenzie alebo starší pacienti.

V prípade pridružených stavov, ktoré môžu viesť k deplícii objemu (napr. gastrointestinálne ochorenie), sa odporúča starostlivo sledovať stav objemu (napr. fyzikálne vyšetrenie, meranie krvného tlaku, laboratórne testy vrátane hematokritu a elektrolytov). U pacientov, u ktorých sa vyvinula deplécia objemu, sa odporúča dočasné prerušenie liečby dapagliflozínom, pokiaľ sa neupraví deplécia (pozri časť 4.8).

Diabetická ketoacidóza

U pacientov liečených inhibítormi kotransportéra sodíka/glukózy 2 (SGLT2), vrátane dapagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrozujúcich a fatálnych prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický len s mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, menej ako 14 mmol/l (250 mg/dl).

Riziko výskytu diabetickej ketoacidózy sa musí zvážiť v prípade nešpecifických symptómov, ako sú

nausea, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, neobvyklá únava alebo ospalosť. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, pacienti majú byť okamžite vyšetrení na ketoacidózu, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi.

U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba dapagliflozínom okamžite prerušiť.

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým výkonom alebo akútnym závažným ochoreniam. U týchto pacientov sa odporúča sledovať hladinu ketónov. Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi namiesto moču. Liečba dapagliflozínom sa môže opäť začať, ak je hladina ketónov normálna a stav pacienta je stabilizovaný.

Pred začatím liečby dapagliflozínom sa majú zvážiť faktory v anamnéze pacienta, ktoré by ho mohli predisponovať ku ketoacidóze.

Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou beta-buniiek (napr. pacienti s diabetom 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu alebo s latentným autoimunitným diabetom u dospelých (LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacienti so stavmi vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo závažnej dehydratácii, pacienti, u ktorých sú dávky inzulínu znížené a pacienti so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického výkonu alebo nadmerného požívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú inhibítory SGLT2 používať s opatrnosťou.

Obnovenie liečby inhibítorom SGLT2 u pacientov s anamnézou DKA prítomnou počas liečby inhibítorom SGLT2 sa neodporúča, pokiaľ nebol identifikovaný a odstránený iný jednoznačný spúšťač faktor.

V štúdiách s diabetom mellitus 1. typu s dapagliflozínom bola DKA hlásená s častou frekvenciou. Dapagliflozín sa nemá používať na liečbu pacientov s diabetom 1. typu.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov a pacientok užívajúcich inhibítory SGLT2 boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy perinea (známej tiež ako Fournierova gangréna) (pozri časť 4.8). Ide o zriedkavú, ale závažnú a potenciálne život ohrozujúcu udalosť, ktorá vyžaduje urgentný chirurgický zákrok a antibiotickú liečbu.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, erytém alebo opuch v oblasti genitálií alebo perinea spolu s horúčkou alebo malátnosťou. Lekár si má byť vedomý, že nekrotizujúcej fasciitíde môže predchádzať urogenitálna infekcia alebo perineálny absces. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu sa má podávanie dapagliflozínu prerušiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

Infekcie močových ciest

Vylučovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest; preto sa má počas liečby pyelonefritídy alebo urosepsy zvážiť dočasné prerušenie liečby dapagliflozínom.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Starší pacienti môžu mať zvýšené riziko vzniku deplécie objemu a je u nich väčšia pravdepodobnosť, že budú liečení diuretikami.

U starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť, že majú poruchu funkcie obličiek a/alebo sú liečení antihypertenzívami, ktoré môžu spôsobiť zmeny renálnych funkcií, ako sú inhibítory angiotenzín

konvertujúceho enzýmu (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACE-I*) a blokátory receptorov typu 1 pre angiotenzín II (*Angiotensin II type 1 Receptor Blockers, ARB*). Na starších pacientov sa vzťahujú tie isté odporúčania s ohľadom na funkciu obličiek ako na ostatných pacientov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Zlyhávanie srdca

Skúsenosti s dapagliflozínom u pacientov so zlyhávaním srdca triedy IV podľa klasifikácie NYHA sú obmedzené.

Infiltratívna kardiomyopatia

Pacienti s infiltratívnou kardiomyopatiou sa neskúmali.

Chronická choroba obličiek

K dispozícii nie sú žiadne skúsenosti s dapagliflozínom v liečbe chronickej choroby obličiek u pacientov bez diabetu, ktorí nemajú albuminúriu. Pre pacientov s albuminúriou môže byť prospešnejšia liečba dapagliflozínom.

Amputácie dolných končatín

V dlhodobých klinických štúdiách diabetu mellitus 2. typu s inhibítormi SGLT2 sa pozoroval zvýšený počet prípadov amputácie dolných končatín (hlavne prstov). Nie je známe, či sa jedná o skupinový účinok. Je dôležité odporučiť pacientom s diabetom pravidelnú preventívnu starostlivosť o chodidlá.

Laboratórne vyšetrenie moču

Vzhľadom k mechanizmu účinku budú mať pacienti užívajúci dapagliflozín test na glukózu v moči pozitívny.

Pomocné látky

Dagrafors obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

Dapagliflozín sa môže pridať k diuretickému účinku tiazidu a slučkových diuretík a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie (pozri časť 4.4).

Inzulín a látky stimulujúce sekréciu inzulínu

Inzulín a látky stimulujúce sekréciu inzulínu, ako sú deriváty sulfonylmočoviny, spôsobujú hypoglykémiu. Preto sa môže vyžadovať nižšia dávka inzulínu alebo látok stimulujúcich sekréciu inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie pri použití v kombinácii s dapagliflozínom u pacientov s diabetom mellitus 2. typu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakcie

Dapagliflozín sa metabolizuje hlavne konjugáciou na glukuronid sprostredkovanou UDP-

glukuronozyltransferázou 1A9 (UGT1A9).

V štúdiách *in vitro* dapagliflozín ani neinhiboval cytochróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani neindukoval CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by dapagliflozín menil metabolický klírens súbežne podávaných liekov, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami.

Účinok iných liekov na dapagliflozín

Interakčné štúdie vykonané u zdravých osôb, väčšinou s jednodávkovým režimom užívania, naznačujú, že farmakokinetika dapagliflozínu sa nemení metformínom, pioglitazónom, sitagliptínom, glimepiridom, voglibózou, hydrochlorotiazidom, bumetanidom, valsartanom alebo simvastatínom.

Po súbežnom podávaní dapagliflozínu s rifampicínom (induktor rôznych aktívnych transportérov a enzýmov metabolizujúcich liečivá) sa pozorovalo 22 % zníženie systémovej expozície dapagliflozínu (AUC), ale bez klinicky významného účinku na 24-hodinové vylučovanie glukózy močom. Úprava dávky sa neodporúča. Klinicky významný účinok s inými induktormi (napr. karbamazepín, fenytoín, fenobarbital) sa neočakáva.

Po súbežnom podávaní dapagliflozínu s kyselinou mefenamovou (inhibitor UGT1A9) sa pozorovalo 55 % zvýšenie systémovej expozície dapagliflozínu, ale bez klinicky významného účinku na 24-hodinové vylučovanie glukózy močom. Úprava dávkovania sa neodporúča.

Účinok dapagliflozínu na iné lieky

Dapagliflozín môže zvýšiť vylučovanie lítia obličkami a hladiny lítia v krvi môžu byť znížené. Sérová koncentrácia lítia sa má po začatí liečby dapagliflozínom a po zmenách dávky sledovať častejšie. Odkážte pacienta k lekárovi predpisujúcemu lítium, aby sledoval koncentráciu lítia v sére.

V interakčných štúdiách vykonaných u zdravých osôb, väčšinou s jednodávkovým režimom užívania, dapagliflozín nezmenil farmakokinetiku metformínu, pioglitazónu, sitagliptínu, glimepiridu, hydrochlorotiazidu, bumetanidu, valsartanu, digoxínu (substrát P-gp) alebo warfarínu (S-warfarínu, substrátu CYP2C9), alebo antikoagulačné vlastnosti warfarínu stanovené INR. Kombinácia jednej dávky dapagliflozínu 20 mg a simvastatínu (substrátu CYP3A4) vyústila do 19 % zvýšenia AUC simvastatínu a 31 % zvýšenia AUC kyseliny simvastatínovej. Zvýšenia expozícií simvastatínu a kyseliny simvastatínovej sa nepovažujú za klinicky významné.

Interferencia s testom s 1,5-anhydroglucitolom (1,5-AG)

Monitorovanie glykemickej kontroly testom s 1,5-AG sa neodporúča, pretože merania s 1,5-AG sú nespoľahlivé pri hodnotení glykemickej kontroly u pacientov užívajúcich inhibitory SGLT2. Na monitorovanie glykemickej kontroly sa odporúča použiť alternatívne metódy.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití dapagliflozínu u gravidných žien. Štúdie na potkanoch preukázali toxicitu na vývoj obličiek v období, ktoré sa zhoduje s druhým a tretím trimestrom ľudskej gravidity (pozri časť 5.3). Preto sa použitie dapagliflozínu počas druhého a tretieho trimestra gravidity neodporúča.

Ak sa zistí gravidita, liečba dapagliflozínom sa má ukončiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dapagliflozín a/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie dapagliflozínu/metabolitov do mlieka, ako aj farmakologicky sprostredkované účinky u dojčených potomkov (pozri časti 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dapagliflozín sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Účinok dapagliflozínu na fertilitu u ľudí sa nesledoval. U samcov a samíc potkanov dapagliflozín v žiadnych testovaných dávkach nepreukázal účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dapagliflozín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení na riziko hypoglykémie pri užívaní dapagliflozínu v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny alebo inzulínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Diabetes mellitus 2. typu

V klinických štúdiách s diabetom mellitus 2. typu bolo viac ako 15 000 pacientov liečených dapagliflozínom.

Primárne hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti sa vykonalo v súhrnnej vopred špecifikovanej analýze 13 krátkodobých (do 24 týždňov) placebom kontrolovaných štúdií s 2 360 osobami liečenými dapagliflozínom 10 mg a s 2 295 osobami dostávajúcimi placebo.

V štúdií s dapagliflozínom sledujúcej kardiovaskulárne účinky pri liečbe diabetu mellitus 2. typu (štúdia DECLARE, pozri časť 5.1) dostávalo 8 574 pacientov dapagliflozín 10 mg a 8 569 pacientov dostávalo placebo s mediánom času expozície 48 mesiacov. Celkovo bolo 30 623 pacientorokov expozície dapagliflozínu.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami vo všetkých klinických štúdiách boli genitálne infekcie.

Zlyhávanie srdca

V štúdií s dapagliflozínom sledujúcej kardiovaskulárne účinky liečby u pacientov so zlyhávaním srdca so zníženou ejekčnou frakciou (štúdia DAPA-HF) bolo 2 368 pacientov liečených 10 mg dapagliflozínu a 2 368 pacientov dostávalo placebo s mediánom času expozície 18 mesiacov. Populácia pacientov zahŕňala pacientov s diabetom mellitus 2. typu a pacientov bez diabetu, a pacientov s eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². V štúdií s dapagliflozínom sledujúcej kardiovaskulárne účinky liečby u pacientov s ejekčnou frakciou ľavej komory > 40 % (štúdia DELIVER) bolo 3 126 pacientov liečených 10 mg dapagliflozínu a 3 127 pacientov dostávalo placebo s mediánom času expozície 27 mesiacov. Populácia pacientov zahŕňala pacientov s diabetom mellitus 2. typu a pacientov bez diabetu a pacientov s eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m².

Celkový bezpečnostný profil dapagliflozínu u pacientov so zlyhávaním srdca bol v súlade so známym bezpečnostným profilom dapagliflozínu.

Chronická choroba obličiek

V štúdií s dapagliflozínom sledujúcej renálne účinky liečby u pacientov s chronickou chorobou obličiek (štúdia DAPA-CKD) bolo 2 149 pacientov liečených 10 mg dapagliflozínu a 2 149 pacientov dostávalo placebo s mediánom času expozície 27 mesiacov. Populácia pacientov zahŕňala pacientov s

diabetom mellitus 2. typu a pacientov bez diabetu, s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73 m² a albuminúriou (pomer albumínu/kreatinínu v moči [*Urine Albumin Creatinine Ratio*, UACR] ≥ 200 a $\leq 5\,000$ mg/g). V liečbe sa pokračovalo, ak eGFR poklesla k hladinám pod 25 ml/min/1,73 m².

Celkový bezpečnostný profil dapagliflozínu u pacientov s chronickou chorobou obličiek bol v súlade so známym bezpečnostným profilom dapagliflozínu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli zistené v placebom kontrolovaných klinických štúdiách a v sledovaní po uvedení lieku na trh. Pre žiadnu sa nezistila súvislosť s dávkou. Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie a tried orgánových systémov (*System Organ Class*, SOC). Kategórie frekvencií sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných klinických štúdiách^a a postmarketingové skúsenosti

Triedy orgánových systémov	Veľmi časté	Časté*	Menej časté**	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<i>Infekcie a nákazy</i>		Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie ^{*,b,c} Infekcie močových ciest ^{*,b,d}	Plesňová infekcia ^{**}		Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna) ^{b,i}
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Hypoglykémia (keď sa použil so SU alebo inzulínom) ^b		Deplécia objemu ^{b,e} Smäd ^{**}	Diabetická ketoacidóza (pri diabete mellitus 2. typu) ^{b,i,k}	
<i>Poruchy nervového systému</i>		Závrat			
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>			Zápcha ^{**} Sucho v ústach ^{**}		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Vyrážka ^j			Angioedém
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		Bolesť chrbta [*]			
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		Dyzúria Polyúria ^{*,f}	Noktúria ^{**}		Tubulointerstiциálna nefritída

<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>			Vulvovaginálny pruritus** Genitálny pruritus**		
<i>Laboratorne a funkčné vyšetrenia</i>		Zvýšenie hematokritu ^g Zníženie renálneho klirensu kreatinínu počas úvodnej liečby ^b Dyslipidémia ^h	Zvýšenie kreatinínu v krvi počas úvodnej liečby ^{**,b} Zvýšenie močoviny v krvi ^{**} Zníženie telesnej hmotnosti ^{**}		

^a Tabuľka ukazuje až 24-týždňové (krátkodobé) údaje bez ohľadu na záchrannú liečbu glykémie.

^b Ďalšie informácie pozri v súvisiacich odsekoch nižšie.

^c Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie zahŕňajú, napr. preferované termíny: vulvovaginálna mykotická infekcia, vaginálna infekcia, balanitída, genitálna plesňová infekcia, vulvovaginálna kandidóza, vulvovaginitída, kandidóza balanitída, genitálna kandidóza, genitálna infekcia, genitálna infekcia u mužov, infekcia penisu, vulvitída, bakteriálna vaginitída a absces vulvy.

^d Infekcia močových ciest zahŕňa nasledujúce preferované termíny uvedené v poradí hlásenej frekvencie: infekcia močových ciest, cystitída, infekcia močových ciest zapríčinená baktériami Escherichia, infekcie urogenitálneho traktu, pyelonefritída, trigonitída, uretritída, infekcia obličiek a prostatitída.

^e Deplécia objemu zahŕňa, napr. preferované termíny: dehydratácia, hypovolémia, hypotenzia.

^f Polyúria zahŕňa preferované termíny: polakizúria, polyúria, zvýšená tvorba moču.

^g Priemerná zmena hematokritu oproti východiskovej hodnote bola 2,30 % pri dapagliflozín 10 mg oproti -0,33 % pri placebe. Hodnoty hematokritu > 55 % boli hlásené u 1,3 % osôb liečených dapagliflozínom 10 mg oproti 0,4 % u osôb s placebom.

^h Priemerná percentuálna zmena z východiskovej hodnoty pre dapagliflozín 10 mg oproti placebo bola v uvedenom poradí: celkový cholesterol 2,5 % oproti 0,0 %; HDL cholesterol 6,0 % oproti 2,7 %; LDL cholesterol 2,9 % oproti -1,0 %; triglyceridy -2,7 % oproti -0,7 %.

ⁱ Pozri časť 4.4.

^j Nežiaduca reakcia sa zistila po uvedení lieku na trh. Vyrážka zahŕňa nasledujúce preferované termíny uvedené v poradí podľa frekvencie v klinických štúdiách: vyrážka, generalizovaná vyrážka, pruritická vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, pustulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka a erytematózna vyrážka. V aktívne a placebom kontrolovaných klinických štúdiách (dapagliflozín, N = 5 936, celková kontrola, N = 3 403), frekvencia vyrážky bola podobná pre dapagliflozín (1,4 %) a celkovú kontrolu (1,4 %), v uvedenom poradí.

^k Hlásené v štúdiu sledujúcej kardiovaskulárne účinky liečby u pacientov s diabetom 2. typu (DECLARE). Frekvencia je uvedená na základe ročného výskytu.

* Hlásené u ≥ 2 % osôb a o ≥ 1 % častejšie a minimálne u 3 osôb navyše liečených s dapagliflozínom 10 mg v porovnaní s placebom.

** Hlásené skúšajúcim ako možno súvisiace, pravdepodobne súvisiace alebo súvisiace so skúmanou liečbou a hlásené u $\geq 0,2$ % osôb a o $\geq 0,1$ % častejšie a minimálne u 3 osôb navyše liečených dapagliflozínom 10 mg v porovnaní s placebom.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných štúdií boli vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie hlásené u 5,5 % osôb užívajúcich dapagliflozín 10 mg a u 0,6 % osôb, ktorí dostávali placebo. Väčšina infekcií bola mierna až stredne závažná a odpovedala na začiatočnú štandardnú liečbu a zriedkavo vyústili do ukončenia liečby dapagliflozínom. Tieto infekcie boli častejšie u žien (8,4 % a 1,2 % pre dapagliflozín a placebo, v uvedenom poradí) a u osôb s infekciami v anamnéze bola pravdepodobnosť rekurentných infekcií väčšia.

V štúdiu DECLARE boli počty pacientov so závažnými udalosťami genitálnych infekcií nízke a vyvážené: 2 pacienti v skupine s dapagliflozínom a 2 v skupine s placebom.

V štúdiu DAPA-HF neboli u žiadneho z pacientov v skupine s dapagliflozínom hlásené závažné nežiaduce udalosti genitálnych infekcií a v skupine s placebom boli hlásené u jedného pacienta. 7 (0,3 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom malo nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku genitálnych infekcií, pričom v skupine s placebom nemal tieto udalosti žiadny pacient.

V štúdiu DELIVER sa u jedného (< 0,1 %) pacienta v každej liečebnej skupine hlásili závažné nežiaduce udalosti genitálnych infekcií. 3 (0,1 %) pacienti v skupine s dapagliflozínom mali nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku genitálnych infekcií, pričom v skupine s placebom nemal tieto udalosti žiadny pacient.

V štúdiu DAPA-CKD sa závažné nežiaduce udalosti genitálnych infekcií vyskytli u 3 (0,1 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a nevyskytli sa u žiadneho pacienta v skupine s placebom. 3 (0,1 %) pacienti v skupine s dapagliflozínom mali nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku genitálnych infekcií, pričom v skupine s placebom nemal tieto udalosti žiadny pacient. Závažné nežiaduce udalosti genitálnych infekcií alebo nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku genitálnych infekcií sa nehlásili u žiadneho z pacientov bez diabetu.

Boli hlásené prípady fimózy/získanej fimózy súčasne s genitálnymi infekciami a v niektorých prípadoch bola potrebná obriezka.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov užívajúcich inhibítory SGLT2, vrátane dapagliflozínu, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady Fournierovej gangrény (pozri časť 4.4).

V štúdiu DECLARE zahŕňajúcej 17 160 pacientov s diabetom mellitus 2. typu a s mediánom trvania expozície 48 mesiacov sa zaznamenalo celkovo 6 prípadov Fournierovej gangrény, jeden v skupine liečenej dapagliflozínom a 5 v skupine s placebom.

Hypoglykémia

Frekvencia hypoglykémie závisela od typu základnej liečby použitej v klinických štúdiách diabetu mellitus.

V štúdiách s dapagliflozínom v monoterapii po pridaní k metformínu alebo po pridaní ku sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu), frekvencia menej významných epizód hypoglykémie bola v liečených skupinách, vrátane placeba, podobná (< 5 %) až do 102 týždňov liečby. Vo všetkých štúdiách bol výskyt významných epizód hypoglykémie menej častý a v skupinách liečených s dapagliflozínom alebo placebom porovnateľný. V štúdiách prídavnej liečby k derivátu sulfonylmočoviny a prídavnej liečby k inzulínu bol výskyt hypoglykémie vyšší (pozri časť 4.5).

V štúdiu prídavnej liečby ku glimepiridu boli v 24. a 48. týždni menej významné epizódy hypoglykémie hlásené častejšie v skupine liečenej s dapagliflozínom 10 mg a glimepiridom (6,0 % a 7,9 %, v uvedenom poradí) ako v skupine s placebom a glimepiridom (2,1 % a 2,1 %, v uvedenom poradí).

V štúdiu prídavnej liečby k inzulínu boli významné epizódy hypoglykémie hlásené u 0,5 % a 1,0 % osôb liečených dapagliflozínom 10 mg s inzulínom po 24 a 104 týždňoch, v uvedenom poradí, a u 0,5 % osôb v skupine liečenej placebom s inzulínom po 24 a 104 týždňoch. Po 24 a 104 týždňoch boli menej významné epizódy hypoglykémie hlásené v uvedenom poradí u 40,3 % a 53,1 % osôb, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg s inzulínom a u 34,0 % a 41,6 % osôb, ktorí dostávali placebo s inzulínom.

V štúdiu prídavnej liečby k metformínu a derivátu sulfonylmočoviny neboli hlásené žiadne významné epizódy hypoglykémie až do 24 týždňov. Menej významné epizódy hypoglykémie boli hlásené u 12,8 % osôb, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg s metformínom a derivátom sulfonylmočoviny a u 3,7 % osôb, ktorí dostávali placebo s metformínom a derivátom sulfonylmočoviny.

V štúdiu DECLARE sa pri dapagliflozíne v porovnaní s placebom nepozorovalo zvýšené riziko významných epizód hypoglykémie. Významné epizódy hypoglykémie sa hlásili u 58 (0,7 %) pacientov liečených dapagliflozínom a u 83 (1,0 %) pacientov dostávajúcich placebo.

V štúdiu DAPA-HF boli významné udalosti hypoglykémie hlásené u 4 (0,2 %) pacientov v liečebnej skupine s dapagliflozínom aj v skupine s placebom.

V štúdiu DELIVER boli významné udalosti hypoglykémie hlásené u 6 (0,2 %) pacientov v liečebnej skupine s dapagliflozínom a u 7 (0,2 %) pacientov v skupine s placebom. Významné udalosti hypoglykémie sa pozorovali iba u pacientov s diabetom mellitus 2. typu.

V štúdiu DAPA-CKD boli významné udalosti hypoglykémie hlásené u 14 (0,7 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a u 28 (1,3 %) pacientov v skupine s placebom a pozorovali sa iba u pacientov s diabetom mellitus 2. typu.

Deplécia objemu

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných štúdií boli hlásené reakcie naznačujúce depléciu objemu (vrátane hlásení dehydratácie, hypovolémie alebo hypotenzie) u 1,1 % osôb užívajúcich dapagliflozín 10 mg a u 0,7 % osôb užívajúcich placebo; závažné reakcie sa vyskytli u < 0,2 % osôb a ich výskyt pri použití dapagliflozínu 10 mg a placeba bol vyrovnaný (pozri časť 4.4).

V štúdiu DECLARE boli počty pacientov s udalosťami naznačujúcimi depléciu objemu vyrovnané medzi oboma liečebnými skupinami: 213 (2,5 %) v skupine s dapagliflozínom a 207 (2,4 %) v skupine s placebom. Závažné nežiaduce udalosti sa hlásili u 81 (0,9 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a u 70 (0,8 %) pacientov v skupine s placebom. Výskyt udalostí bol vo všeobecnosti vyrovnaný medzi oboma liečebnými skupinami vo všetkých podskupinách zahŕňajúcich vek, užívanie diuretik, krvný tlak a užívanie inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE-I)/blokátorov receptorov typu 1 pre angiotenzín II (ARB). U pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² na začiatku štúdie bolo v skupine s dapagliflozínom 19 závažných nežiaducich udalostí naznačujúcich depléciu objemu a 13 udalostí v skupine s placebom.

V štúdiu DAPA-HF bolo 170 (7,2 %) pacientov s udalosťami naznačujúcimi depléciu objemu v skupine s dapagliflozínom a 153 (6,5 %) v skupine s placebom. V skupine s dapagliflozínom bolo menej pacientov so závažnými udalosťami príznakov naznačujúcich depléciu objemu (23 [1,0 %]) v porovnaní so skupinou s placebom (38 [1,6 %]). Výsledky boli podobné bez ohľadu na prítomnosť diabetu na začiatku štúdie a na východiskovú eGFR.

V štúdiu DELIVER bolo 35 (1,1 %) pacientov so závažnými udalosťami príznakov naznačujúcich depléciu objemu v skupine s dapagliflozínom a 31 (1,0 %) v skupine s placebom.

V štúdiu DAPA-CKD bolo 120 (5,6 %) pacientov s udalosťami naznačujúcimi depléciu objemu v skupine s dapagliflozínom a 84 (3,9 %) v skupine s placebom. V skupine s dapagliflozínom bolo 16 (0,7 %) pacientov so závažnými udalosťami príznakov naznačujúcich depléciu objemu a 15 (0,7 %) pacientov v skupine s placebom.

Diabetická ketoacidóza pri diabete mellitus 2. typu

V štúdiu DECLARE s mediánom expozície 48 mesiacov boli udalosti DKA hlásené u 27 pacientov v skupine s dapagliflozínom 10 mg a u 12 pacientov v skupine s placebom. Udalosti sa vyskytli rovnomerne počas celého trvania štúdie. Z 27 pacientov s udalosťami DKA v skupine s dapagliflozínom bolo 22 pacientov v čase udalosti súbežne liečených inzulínom. Spúšťacie faktory pre DKA sa v populácii s diabetom mellitus typu 2. očakávali (pozri časť 4.4).

V štúdiu DAPA-HF sa udalosti DKA hlásili u 3 pacientov s diabetom mellitus 2. typu v skupine s dapagliflozínom, pričom v skupine s placebom sa tieto udalosti nehlásili u žiadneho pacienta.

V štúdiu DELIVER sa udalosti DKA hlásili u 2 pacientov s diabetom mellitus 2. typu v skupine s dapagliflozínom, pričom v skupine s placebom sa tieto udalosti nehlásili u žiadneho pacienta.

V štúdiu DAPA-CKD sa udalosti DKA nehlásili u žiadneho z pacientov v skupine s dapagliflozínom, pričom v skupine s placebom sa tieto udalosti hlásili u 2 pacientov s diabetom mellitus 2. typu.

Infekcie močových ciest

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných štúdií boli infekcie močových ciest častejšie hlásené pri dapagliflozíne 10 mg v porovnaní s placebom (4,7 % oproti 3,5 %, v uvedenom poradí; pozri časť 4.4). Väčšina infekcií bola mierna až stredne závažná a odpovedala na začiatočnú štandardnú liečbu a

zriedkavo viedli k ukončeniu liečby dapagliflozínom. Tieto infekcie boli častejšie u žien a u osôb s infekciami v anamnéze bola pravdepodobnosť rekurentných infekcií väčšia.

V štúdií DECLARE boli závažné udalosti infekcií močových ciest hlásené menej často pri dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebom, 79 (0,9 %) udalostí oproti 109 (1,3 %), v uvedenom poradí.

V štúdií DAPA-HF bolo 14 (0,6 %) pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami infekcií močových ciest v skupine s dapagliflozínom a 17 (0,7 %) v skupine s placebom. 5 (0,2 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom aj v skupine s placebom malo nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku infekcií močových ciest.

V štúdií DELIVER bolo 41 (1,3 %) pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami infekcií močových ciest v skupine s dapagliflozínom a 37 (1,2 %) v skupine s placebom. 13 (0,4 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a 9 (0,3 %) pacientov v skupine s placebom malo nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku infekcií močových ciest.

V štúdií DAPA-CKD bolo 29 (1,3 %) pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami infekcií močových ciest v skupine s dapagliflozínom a 18 (0,8 %) v skupine s placebom. 8 (0,4 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a 3 (0,1 %) pacienti v skupine s placebom mali nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku infekcií močových ciest. Počty pacientov bez diabetu, ktorí hlásili závažné nežiaduce udalosti infekcií močových ciest alebo nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku infekcií močových ciest, boli medzi liečebnými skupinami podobné (6 [0,9 %] oproti 4 [0,6 %] pre závažne nežiaduce udalosti a 1 [0,1 %] oproti 0 pre nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v skupinách s dapagliflozínom a placebom, v uvedenom poradí).

Zvýšený kreatinín

Nežiaduce reakcie týkajúce sa zvýšeného kreatinínu boli zoskupené (napr. znížený renálny klírens kreatinínu, porucha funkcie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi a znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie). V súhrne bezpečnostnej analýzy 13 štúdií bolo toto zoskupenie reakcií hlásené u 3,2 % pacientov, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg a u 1,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo. U pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s miernou poruchou funkcie obličiek (východisková hodnota eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) bolo toto zoskupenie reakcií hlásené u 1,3 % pacientov, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg a u 0,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Tieto reakcie boli častejšie u pacientov s východiskovou hodnotou eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % pri dapagliflozín 10 mg oproti 9,3 % pri placebe).

Ďalšie hodnotenie pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce udalosti týkajúce sa obličiek, preukázalo, že väčšina z nich mala zmeny sérového kreatinínu ≤ 44 mikromolov/l ($\leq 0,5$ mg/dl) oproti východiskovej hodnote. Zvýšenia kreatinínu boli zvyčajne prechodné počas kontinuálnej liečby alebo reverzibilné po ukončení liečby.

V štúdií DECLARE zahŕňajúcej starších pacientov a pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR nižšia ako 60 ml/min/1,73 m²) sa eGFR postupom času znižovala v oboch liečebných skupinách. V 1. roku bola priemerná hodnota eGFR mierne nižšia a v 4. roku bola priemerná hodnota eGFR mierne vyššia v skupine s dapagliflozínom v porovnaní so skupinou s placebom.

V štúdiách DAPA-HF a DELIVER sa eGFR v skupine s dapagliflozínom aj v skupine s placebom znižovala v priebehu času. V štúdií DAPA-HF bolo začiatkové zníženie priemernej eGFR v skupine s dapagliflozínom -4,3 ml/min/1,73 m² a v skupine s placebom -1,1 ml/min/1,73 m². Po 20 mesiacoch bola zmena eGFR oproti východiskovej hodnote podobná medzi liečebnými skupinami: -5,3 ml/min/1,73 m² pre dapagliflozín a -4,5 ml/min/1,73 m² pre placebo. V štúdií DELIVER bolo v prvom mesiaci zníženie priemernej eGFR v skupine s dapagliflozínom -3,7 ml/min/1,73 m² a v skupine s placebom -0,4 ml/min/1,73 m². Po 24 mesiacoch bola zmena eGFR oproti východiskovej hodnote podobná medzi liečebnými skupinami: -4,2 ml/min/1,73 m² pre dapagliflozín a -3,2 ml/min/1,73 m² pre placebo.

V štúdií DAPA-CKD sa eGFR v skupine s dapagliflozínom aj v skupine s placebom znižovala v priebehu času. Začiatkové zníženie (14. deň) priemernej eGFR v skupine s dapagliflozínom bolo $-4,0$ ml/min/ $1,73$ m² a v skupine s placebom $-0,8$ ml/min/ $1,73$ m². Po 28 mesiacoch bola zmena eGFR oproti východiskovej hodnote $-7,4$ ml/min/ $1,73$ m² v skupine s dapagliflozínom a $-8,6$ ml/min/ $1,73$ m² v skupine s placebom.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil dapagliflozínu pozorovaný v klinickej štúdií u detí vo veku 10 rokov a starších s diabetom mellitus 2. typu (pozri časť 5.1) bol podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v štúdiách u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Nepreukázala sa toxicita dapagliflozínu u zdravých osôb užívajúcich jednorazové dávky až do 500 mg perorálne (50-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí). Tieto osoby mali glukózu detegovateľnú v moči po dobu, ktorá závisela od dávky (najmenej 5 dní pri dávke 500 mg), bez akýchkoľvek hlásení dehydratácie, hypotenzie alebo nerovnováhy elektrolytov a bez akéhokoľvek klinicky významného účinku na QTc interval. Výskyt hypoglykémie bol podobný ako pri placebe. V klinických štúdiách s podávaním dávok jedenkrát denne až do 100 mg denne (10-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí) počas 2 týždňov zdravým osobám a osobám s diabetom mellitus 2. typu bol výskyt hypoglykémie v porovnaní s placebom mierne vyšší a nebol závislý od dávky. Výskyt nežiaducich udalostí vrátane dehydratácie alebo hypotenzie bol podobný ako pri placebe a nezistili sa žiadne klinicky významné zmeny výsledkov laboratórnych testov vrátane hodnôt elektrolytov v sére a biomarkerov funkcie obličiek v závislosti od dávky.

Liečba

V prípade predávkovania je v závislosti od klinického stavu pacienta potrebné začať vhodnú podpornú liečbu. Odstránenie dapagliflozínu hemodialýzou sa nesledovalo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, inhibítory kotransportéra sodíka/glukózy 2 (SGLT2), ATC kód: A10BK01

Mechanizmus účinku

Dapagliflozín je vysoko účinným (K_i : 0,55 nM), selektívnym a reverzibilným inhibítorom SGLT2.

Inhibícia SGLT2 dapagliflozínom znižuje reabsorpciu glukózy z glomerulárneho filtrátu v proximálnom tubule obličiek za súbežného zníženia reabsorpcie sodíka, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom a osmotickej diuréze. Dapagliflozín preto zvyšuje transport sodíka do distálneho tubulu, čo zvyšuje tubuloglomerulárnu spätnú väzbu a znižuje intraglomerulárny tlak. V kombinácii s osmotickou diurézou to vedie k zníženiu objemového preťaženia, zníženiu krvného tlaku a nižšiemu predpätiu (preload) a dot'aženiu (afterload) srdca, čo môže mať priaznivé účinky na remodeláciu a diastolickú funkciu srdca a zachovanie funkcie obličiek. Ako sa preukázalo v štúdiách DAPA-HF, DELIVER a DAPA-CKD, prínosy dapagliflozínu týkajúce sa srdca a obličiek nie sú výlučne závislé

od účinku znižujúceho hladinu glukózy v krvi a nie sú obmedzené len na pacientov s diabetom. Ďalšie účinky zahŕňajú zvýšenie hematokritu a zníženie telesnej hmotnosti.

Dapagliflozín zlepšuje hladinu glukózy v plazme nalačno aj po jedle znižovaním reabsorpcie glukózy obličkami, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom. Toto vylučovanie glukózy (glykozúria) je pozorované po prvej dávke, pretrváva počas 24 hodinového intervalu dávkovania a udržiava sa počas trvania liečby. Množstvo glukózy odstránenej obličkami prostredníctvom tohto spôsobu účinku závisí od koncentrácie glukózy v krvi a od GFR. V dôsledku toho má dapagliflozín u osôb s normálnou hladinou glukózy v krvi nízku tendenciu spôsobovať hypoglykémiu. V odpovedi na hypoglykémiu dapagliflozín nezhoršuje normálnu endogénnu tvorbu glukózy. Dapagliflozín pôsobí nezávisle od sekrécie a účinku inzulínu. V klinických štúdiách s dapagliflozínom sa pozorovalo zlepšenie funkcie beta buniek hodnotením pomocou modelu homeostázy (*Homeostasis Model Assessment-β*, HOMA-β).

SGLT2 je selektívne exprimovaný v obličkách. Dapagliflozín neinhibuje iné transportéry dôležité pre transport glukózy do periférnych tkanív a je > 1 400-násobne selektívnejší pre SGLT2 ako pre SGLT1, hlavný transportér v čreve zodpovedný za absorpciu glukózy.

Farmakodynamické účinky

Po podaní dapagliflozínu sa u zdravých osôb a u osôb s diabetom mellitus 2. typu zaznamenalo zvýšené množstvo glukózy v moči. Pri dávke dapagliflozínu 10 mg denne počas 12 týždňov u osôb s diabetom mellitus 2. typu sa močom vylúčilo približne 70 g glukózy (čo zodpovedá 280 kcal/deň). U pacientov s diabetom mellitus 2. typu, ktorým sa podával dapagliflozín 10 mg/deň až 2 roky, sa pozorovalo trvalé vylučovanie glukózy.

Pri dapagliflozíne malo vylučovanie glukózy močom za následok aj osmotickú diurézu a zvýšený objem moču u pacientov s diabetom mellitus 2. typu. Zvýšenie objemu moču u pacientov s diabetom mellitus 2. typu liečených dapagliflozínom 10 mg zostalo zachované po 12 týždňoch a predstavovalo približne 375 ml/deň. Zvýšenie objemu moču sa spájalo s malým a prechodným zvýšením vylučovania sodíka močom, ktoré nesúviselo so zmenami koncentrácií sodíka v sére.

Prechodne (3 až 7 dní) sa zvýšilo aj vylučovanie kyseliny močovej močom a bolo sprevádzané pretrvávajúcim poklesom koncentrácie kyseliny močovej v sére. Po 24 týždňoch sa pokles koncentrácie kyseliny močovej v sére pohyboval v rozmedzí -48,3 až -18,3 mikromolov/l (-0,87 až -0,33 mg/dl).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Diabetes mellitus 2. typu

Zlepšenie kontroly glykémie a zníženie kardiovaskulárnej a renálnej morbidity a mortality sú neoddeliteľnými súčasťami liečby diabetu 2. typu.

Na hodnotenie glykemickej účinnosti a bezpečnosti dapagliflozínu sa vykonalo štrnásť dvojito zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných klinických štúdií u 7 056 dospelých osôb s diabetom 2. typu; 4 737 osôb bolo v týchto štúdiách liečených dapagliflozínom. Dĺžka liečby bola v dvanástich štúdiách 24 týždňov, v 8 štúdiách s dlhodobým rozšírením bola v rozmedzí od 24 do 80 týždňov (až do celkového trvania štúdie 104 týždňov), v jednej štúdií bola 28 týždňov a v jednej štúdií bola 52 týždňov s dlhodobým rozšírením 52 a 104 týždňov (celkové trvanie štúdie 208 týždňov). Priemerná dĺžka liečby diabetu bola v rozmedzí od 1,4 do 16,9 rokov. Päťdesiat percent (50 %) malo miernu poruchu funkcie obličiek a 11 % malo stredne závažnú poruchu funkcie obličiek. Päťdesiatjeden percent (51 %) osôb boli muži, 84 % belosi, 8 % aziati, 4 % černosi a 4 % príslušníci iných rás. Osemdesiatjeden percent (81 %) osôb malo index telesnej hmotnosti (*Body Mass Index*, BMI) ≥ 27 . Okrem toho sa uskutočnili dve 12-týždňové, placebom kontrolované štúdie u pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetom 2. typu a hypertenziou. Štúdia kardiovaskulárnych účinkov liečby (DECLARE) sa uskutočnila s dapagliflozínom 10 mg v

porovnaní s placebom u 17 160 pacientov s diabetom mellitus 2. typu s potvrdeným kardiovaskulárnym ochorením alebo bez neho, aby sa vyhodnotil účinok na kardiovaskulárne a renálne udalosti.

Kontrola glykémie

Monoterapia

Na hodnotenie bezpečnosti a účinnosti monoterapie dapagliflozínu sa u pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetom mellitus 2. typu vykonala dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia v trvaní 24 týždňov (s pridaním obdobia rozšírenia). Liečba dapagliflozínom jedenkrát denne sa v porovnaní s placebom prejavila štatisticky významnými ($p < 0,0001$) poklesmi hodnôt HbA1c (tabuľka 2).

V období rozšírenej štúdie sa pokles hodnôt HbA1c zachoval až do 102. týždňa (upravená priemerná zmena od východiskových hodnôt -0,61 % pre dapagliflozín 10 mg a -0,17 % pre placebo).

Tabuľka 2. Výsledky z 24. týždňa (LOCF^a) placebom kontrolovanej štúdie dapagliflozínu v monoterapii

	Monoterapia	
	Dapagliflozín 10 mg	Placebo
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,01	7,79
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-0,89	-0,23
Rozdiel oproti placebo ^c (95% IS)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
Osoby (%) dosahujúce: HbA1c < 7%		
Upravený podľa východiskovej hodnoty	50,8 [§]	31,6
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	94,13	88,77
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-3,16	-2,19
Rozdiel oproti placebo ^c (95% IS)	-0,97 (-2,20; 0,25)	

^a LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred podaním záchrannnej liečby zachráneným pacientom)

^b Všetci randomizovaní jedinci, ktorí užíli aspoň 1 dávku skúšaného lieku v štúdiu pri dvojito zaslepení počas krátkodobého dvojito zaslepeného obdobia

^c Priemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

* p-hodnota < 0,0001 oproti placebo

[§] Nie je hodnotený z hľadiska štatistickej významnosti v dôsledku sekvenčného testovania sekundárnych koncových ukazovateľov

Prídavná kombinovaná liečba

V 52-týždňovej aktívne kontrolovanej štúdiu neinferiority (s 52 a 104-týždňovým rozšíreným obdobím) sa hodnotil dapagliflozín v prídavnej liečbe k metformínu v porovnaní s derivátom sulfonylmočoviny (glipizid) v prídavnej liečbe k metformínu u osôb s nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA1c > 6,5 % a ≤ 10 %). Výsledky v porovnaní s glipizidom preukázali podobný priemerný pokles HbA1c od východiskovej hodnoty do 52. týždňa, čo dokazuje neinferioritu (tabuľka 3). V 104. týždni bola upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty v HbA1c -0,32 % pre dapagliflozín a -0,14 % pre glipizid. V 208. týždni bola upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty v HbA1c -0,10 % pre dapagliflozín a 0,20 % pre glipizid. Po 52, 104 a 208 týždňoch

zaznamenalo najmenej jednu epizódu hypoglykémie významne menej osôb v skupine liečenej dapagliflozínom (3,5 %, 4,3 % a 5,0 %, v uvedenom poradí) v porovnaní so skupinou liečenou glipizidom (40,8 %, 47 % a 50,0 %, v uvedenom poradí). V 104. a 208. týždni bol podiel osôb, ktorí zostali v štúdiu 56,2 % a 39,7 % pre skupinu liečených dapagliflozínom a 50,0 % a 34,6 % pre skupinu liečených glipizidom.

Tabuľka 3. Výsledky z 52. týždňa (LOCF^a) aktívne kontrolovanej štúdie porovnávajúcej dapagliflozín s glipizidom v prídavnej liečbe k metformínu

Ukazovateľ	Dapagliflozín + metformín	Glipizid+ metformín
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	7,69	7,74
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-0,52	-0,52
Rozdiel v porovnaní s glipizidom+metformín ^c (95% IS)	-0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východiskový stav (priemer)	88,44	87,60
Zmena od východiskového stavu ^c	-3,22	1,44
Rozdiel v porovnaní s glipizidom+metformín ^c (95% IS)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^a LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu

^b Randomizované a liečené osoby, u ktorých sa meranie vykonalo na začiatku a najmenej jedenkrát po základnom hodnotení účinnosti

^c Priemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

^d Neinferiórny s kombináciou glipizid + metformín

* p-hodnota < 0,0001

Dapagliflozín v prídavnej liečbe k metformínu, glimepiridu, metformínu a derivátu sulfonylmočoviny, sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) alebo inzulínu v porovnaní s podávaním placebo spôsobil štatisticky významný pokles HbA1c po 24 týždňoch (p < 0,0001; tabuľky 4, 5 a 6).

Pokles HbA1c zaznamenaný v 24. týždni zostal zachovaný v štúdiách prídavnej kombinovanej liečby (glimepirid a inzulín) s údajmi zo 48. týždňa (glimepirid) a s údajmi až do 104. týždňa (inzulín). V 48. týždni, keď sa pridal k sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu), priemerná zmena upravená podľa východiskovej hodnoty pre dapagliflozín 10 mg a placebo bola -0,30 % a 0,38 %, v uvedenom poradí. V prípade štúdie prídavnej liečby k metformínu sa pokles HbA1c zachoval do 102. týždňa (priemerná zmena upravená podľa východiskovej hodnoty -0,78 % pre 10 mg a 0,02 % pre placebo). V 104. týždni pre inzulín (s alebo bez pridania ďalších perorálnych liekov na zníženie glukózy) bol pokles HbA1c -0,71 % a -0,06 % upravenej priemernej zmeny od východiskových hodnôt pre dapagliflozín 10 mg a placebo, v uvedenom poradí. Po 48 a 104 týždňoch zostala dávka inzulínu s priemernou dávkou 76 IU/deň stabilná v porovnaní s východiskovou hodnotou u osôb liečených dapagliflozínom 10 mg. V skupine s placebom došlo k zvýšeniu priemeru o 10,5 IU/deň a 18,3 IU/deň od východiskovej hodnoty (priemerná stredná dávka 84 a 92 IU/deň) po 48 a 104 týždňoch, v uvedenom poradí. V 104. týždni bol podiel osôb, ktorí zostali v štúdiu, 72,4 % pre skupinu liečených dapagliflozínom 10 mg a 54,8 % pre skupinu s placebom.

Tabuľka 4. Výsledky 24-týždňových (LOCF^a) placebom kontrolovaných štúdií dapagliflozínu v prídavnej kombinovanej liečbe s metformínom alebo sitagliptínom (s metformínom alebo bez metformínu)

Prídavná kombinácia			
Metformín ¹		DPP-4 inhibítor (sitagliptín ²) ± metformín ¹	
Dapagliflozín 10 mg	Placebo	Dapagliflozín 10 mg	Placebo

N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Východisková hodnota (priemer)	7,92	8,11	7,90	7,97
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Rozdiel oproti placebo ^c (95% IS)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
Osoby (%) dosahujúce: HbA1c < 7%				
Upravený podľa východiskovej hodnoty	40,6**	25,9		
Telesná hmotnosť (kg)				
Východisková hodnota (priemer)	86,28	87,74	91,02	89,23
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

¹ Metformín ≥ 1 500 mg/deň² Sitagliptín 100 mg/deň^a LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred podaním záchranej liečby zachráneným pacientom)^b Všetci randomizovaní jedinci, ktorí užíli aspoň jednu dávku v dvojito zaslepenej štúdiu počas krátkodobého dvojito zaslepeného obdobia^c Priemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

* p-hodnota < 0,0001 oproti placebo + perorálne antidiabetikum

** p-hodnota < 0,05 oproti placebo + perorálne antidiabetikum

Tabuľka 5. Výsledky 24-týždňových placebo kontrolovaných štúdií dapagliflozínu v prídavnej kombinovanej liečbe sderivátom sulfonylmočoviny (glimepirid) alebo metformínom a derivátom sulfonylmočoviny

	Prídavná kombinácia			
	Derivát sulfonylmočoviny (glimepirid ¹)		Derivát sulfonylmočoviny ± metformín ²	
	Dapagliflozín 10 mg	Placebo	Dapagliflozín 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Východisková hodnota (priemer)	8,07	8,15	8,08	8,24
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Rozdiel oproti placebo ^c (95% IS)	-0,68* (-0,86; -0,51)		-0,69* (-0,89; -0,49)	
Osoby (%) dosahujúce: HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Upravený podľa východiskovej hodnoty	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Telesná hmotnosť (kg) (LOCF)^d				
Východisková hodnota (priemer)	80,56	80,94	88,57	90,07
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Rozdiel oproti placebo ^c	-1,54*		-2,07*	

(95% IS) (-2,17; -0,92) (-2,79; -1,35)

¹ Glimepirid 4 mg/deň² Metformín (lieková forma s okamžitým alebo predĺženým uvoľňovaním) \geq 1 500 mg/deň plus maximálne tolerovaná dávka, ktorá musí byť aspoň polovica maximálnej dávky derivátu sulfonylmočoviny po dobu najmenej 8 týždňov pred vstupom do štúdie^a Randomizovaní a liečení pacienti s východiskovou hodnotou a najmenej 1 ďalšou hodnotou merania účinnosti^b Stĺpce 1 a 2, HbA1c analyzovaná použitím LOCF (pozri odkaz d); stĺpce 3 a 4, HbA1c analyzovaná použitím LRM (pozri odkaz e)^c Priemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty^d LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred podaním záchranej liečby zachráneným pacientom)^e LRM: Analýza longitudinálnych opakovaných meraní

* p-hodnota < 0,0001 oproti placebo + perorálne antidiabetiká

Tabuľka 6 Výsledky z 24. týždňa (LOCFa) placebom kontrolovanej štúdie dapagliflozínu v kombinácii s inzulínom (samotným alebo s perorálnymi antidiabetikami)

Ukazovateľ	Dapagliflozín 10 mg + inzulín ± perorálne antidiabetiká ²	Placebo + inzulín ± perorálne antidiabetiká ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,58	8,46
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-0,90	-0,30
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	94,63	94,21
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-1,67	0,02
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Priemerná denná dávka inzulínu (IU)¹		
Východisková hodnota (priemer)	77,96	73,96
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-1,16	5,08
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Pacienti s priemerným znížením dennej dávky inzulínu najmenej o 10 % (%)	19,7**	11,0

^a LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred alebo v deň 1. titrácie inzulínu nahor, v prípade potreby)^b Všetci randomizovaní jedinci, ktorí užívali aspoň 1 dávku skúšaného lieku v štúdiu pri dvojito zaslepení počas krátkodobého dvojito zaslepeného obdobia^c Priemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty a použitého perorálneho antidiabetika

* p-hodnota < 0,0001 oproti placebo + inzulín ± perorálne antidiabetikum

** p-hodnota < 0,05 oproti placebo + inzulín ± perorálne antidiabetikum

¹ Titrácia režimov inzulínu nahor (vrátane krátkodobého pôsobiaceho inzulínu, strednodobého pôsobiaceho inzulínu a bazálneho inzulínu) bola povolená iba v prípade, keď osoby spĺňali stanovené kritéria pre koncentráciu glukózy v plazme nalačno² Päťdesiat percent osôb na začiatku dostávalo inzulín v monoterapii, 50 % užívalo 1 alebo 2 perorálne antidiabetiká pridané k inzulínu: Z tejto druhej skupiny 80 % osôb užívalo metformín samotný, 12 % bolo liečených metformínom + derivát sulfonylmočoviny a zvyšným osobám sa podávali iné perorálne antidiabetiká.*V kombinácii s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi*

V dvoch aktívne kontrolovaných štúdiách hodnotiacich účinnosť a bezpečnosť dapagliflozínu (5 mg alebo 10 mg) v kombinácii s metformínom trvajúcich 24 týždňov u pacientov doteraz neliečených liekmi v porovnaní s liečbou jednozložkovými liekmi sa zúčastnilo celkovo 1 236 pacientov doteraz neliečených liekmi s nedostatočne kontrolovaným diabetom 2. typu (HbA1c \geq 7,5 % a \leq 12 %).

Liečba dapagliflozínom 10 mg v kombinácii s metformínom (až do 2 000 mg denne) poskytlá

významné zlepšenia HbA1c v porovnaní s jednotlivými zložkami (tabuľka 7) a viedla k väčšiemu zníženiu plazmatickej glukózy nalačno (*Fasting Plasma Glucose*, FPG) (v porovnaní s jednotlivými zložkami) a telesnej hmotnosti (v porovnaní s metformínom).

Tabuľka 7. Výsledky v 24. týždni (LOCF^a) v aktívne kontrolovanej štúdií dapagliflozínu v kombinácii s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi

Ukazovateľ	Dapagliflozín 10 mg + metformín	Dapagliflozín 10 mg	Metformín
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	9,10	9,03	9,03
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Rozdiel od dapagliflozínu ^c (95 % IS)	-0,53* (-0,74; -0,32)		
Rozdiel od metformínu ^c (95 % IS)	-0,54* (-0,75; -0,33)	-0,01 (-0,22; 0,20)	

^a LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdií (pred podaním záchrannnej liečby u zachránených osôb).

^b Všetci randomizovaní pacienti, ktorí užíli minimálne jednu dávku dvojito zaslepeného skúšaného lieku počas krátkodobého dvojito zaslepeného skúšania.

^c Priemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu.

* p-hodnota <0,0001.

Kombinovaná liečba s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním

V 28-týždňovej dvojito zaslepenej štúdií kontrolovanej aktívnym komparátorom sa porovnával dapagliflozín v kombinácii s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (agonista receptora GLP-1) so samotným dapagliflozínom a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním u osôb s nedostatočnou glykemickou kontrolou samotným metformínom (HbA1c \geq 8 % a \leq 12 %). Vo všetkých liečebných skupinách došlo k zníženiu hodnoty HbA1c oproti východiskovej hodnote. V liečebnej skupine s kombináciou 10 mg dapagliflozínu a exenatidu s predĺženým uvoľňovaním sa preukázali významnejšie zníženia hodnôt HbA1c oproti východiskovej hodnote v porovnaní so samotným dapagliflozínom a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (tabuľka 8).

Tabuľka 8 Výsledky jednej 28-týždňovej klinickej štúdie s dapagliflozínom a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní so samotným dapagliflozínom a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním, v kombinácii s metformínom („intent to treat“ pacienti)

Ukazovateľ	Dapagliflozín 10 mg QD + Exenatid 2 mg s predĺženým uvoľňovaním QW	Dapagliflozín 10 mg QD + Placebo QW	Exenatid 2 mg s predĺženým uvoľňovaním QW + Placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	9,29	9,25	9,26
Zmena oproti východiskovej hodnote ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Priemerný rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty medzi kombináciou a jednotlivým liekom (95 % IS)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Osoby (%) dosahujúce: HbA1c < 7 %	44,7	19,1	26,9

Telesná hmotnosť (kg)			
Východisková hodnota (priemer)	92,13	90,87	89,12
Zmena oproti východiskovej hodnote ^c	-3,55	-2,22	-1,56
Priemerný rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty medzi kombináciou a jednotlivým liekom (95 % IS)		-1,33*	-2,00*
		(-2,12; -0,55)	(-2,79; -1,20)

QD=jedenkrát denne, QW=jedenkrát týždenne, N=počet pacientov, IS=interval spoľahlivosti.

^aUpravené priemery najmenších štvorcov (*least squares means*, LS priemery) a rozdiel(y) liečebnej skupiny v zmene oproti východiskovým hodnotám v 28. týždni sú modelované použitím zmiešaného modelu s opakovanými meraniami (*Mixed Model with Repeated Measures*, MMRM) vrátane liečby, regiónu, východiskovej hodnoty HbA1c stratum (< 9,0 % alebo ≥ 9,0 %), týždňa a interakcie podľa týždňa liečby ako fixných faktorov a východiskovej hodnoty ako kovariátu.

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

P-hodnoty sú všetky p-hodnoty upravené pre multiplicitu.

Analýzy nezahŕňajú merania po podaní záchranej liečby a po predčasnom prerušení podávania skúšaného lieku.

Koncentrácia glukózy v plazme nalačno

Liečba dapagliflozínom 10 mg v monoterapii alebo ako prídavná liečba k metformínu, glimepiridu, metformínu a derivátu sulfonylmočoviny, sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) alebo inzulínu sa prejavila štatisticky významným poklesom FPG (-1,90 až -1,20 mmol/l [-34,2 až -21,7 mg/dl]) oproti placebo (-0,33 až 0,21 mmol/l [-6,0 až 3,8 mg/dl]). Tento účinok sa pozoroval v 1. týždni liečby a v rozšírených štúdiách sa zachoval až do 104. týždňa.

Kombinovaná liečba dapagliflozínom 10 mg a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok signifikantne väčšie zníženie FPG v 28. týždni: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl) v porovnaní s -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) pre samotný dapagliflozín (p < 0,001) a -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) pre samotný exenatid (p < 0,001).

V štúdiu zameranej na diabetických pacientov s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m² liečba dapagliflozínom preukázala pokles FPG v 24. týždni: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) v porovnaní s -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) pre placebo (p=0,001).

Glykémia po jedle

Liečba dapagliflozínom 10 mg ako prídavná liečba ku glimepiridu sa prejavila štatisticky významným poklesom glykémie 2 hodiny po jedle po 24 týždňoch, ktorý pretrval až do 48. týždňa.

Liečba dapagliflozínom 10 mg po pridaní ku sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) sa prejavila významným poklesom glykémie 2 hodiny po jedle po 24 týždňoch, ktorý pretrval až do 48. týždňa.

Kombinovaná liečba dapagliflozínom 10 mg a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok signifikantne väčšie zníženie hladiny glukózy 2 hodiny po jedle v 28. týždni v porovnaní s ktorýmkoľvek liekom v monoterapii.

Telesná hmotnosť

Užívanie dapagliflozínu 10 mg ako prídavnej liečby k metformínu, glimepiridu, metformínu a derivátu sulfonylmočoviny, sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) alebo inzulínu sa prejavilo štatisticky významným poklesom hmotnosti po 24 týždňoch (p < 0,0001, tabuľky 4 a 5). V dlhšie trvajúcich štúdiách boli tieto účinky trvalé. Po 48 týždňoch, rozdiel pre dapagliflozín po pridaní ku sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) bol v porovnaní s placebom -2,22 kg. Po 102 týždňoch, rozdiel pre dapagliflozín po pridaní k metformínu v porovnaní s placebom alebo po pridaní k inzulínu bol v porovnaní s placebom -2,14 a -2,88 kg, v uvedenom poradí.

Dapagliflozín mal za následok ako prídavná liečba k metformínu v aktívne kontrolovanej štúdiu neinferiority štatisticky významné zníženie telesnej hmotnosti v porovnaní s glipizidom po 52

týždňoch -4,65 kg ($p < 0,0001$, tabuľka 3), ktoré bolo trvalé po 104 a 208 týždňoch (-5,06 kg a -4,38 kg, v uvedenom poradí).

Dapagliflozín 10 mg v kombinácii s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním preukázal signifikantne väčší pokles telesnej hmotnosti v porovnaní s ktorýmkoľvek liekom v monoterapii (tabuľka 8).

Na hodnotenie zloženia tela sa použila počas 24-týždňovej štúdie u 182 diabetických pacientov dvojitá energetická RTG absorpciometria (*Dual energy X-ray Absorptiometry, DXA*), ktorá preukázala pre dapagliflozín 10 mg plus metformín v porovnaní s placebom plus metformínom predovšetkým zníženie telesnej hmotnosti a množstva telesného tuku na základe merania pomocou DXA, než stratu svalového tkaniva a tekutín. Liečba s dapagliflozínom a metformínom v porovnaní s liečbou s placebom a metformínom ukázala numerický pokles viscerálneho adipózneho tkaniva v podštúdiu so zobrazovaním magnetickou rezonanciou.

Krvný tlak

Vo vopred špecifikovanej súhrnnej analýze 13 placebom kontrolovaných štúdií, v 24. týždni bola zaznamenaná zmena krvného tlaku oproti východiskovej hodnote pri liečbe dapagliflozínom 10 mg: systolického -3,7 mmHg a diastolického -1,8 mmHg v porovnaní so zmenou krvného tlaku oproti východiskovej hodnote v skupine s placebom: systolického -0,5 mmHg a diastolického -0,5 mmHg. Rovnaké poklesy sa pozorovali až do 104. týždňa.

Kombinovaná liečba dapagliflozínom 10 mg a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok signifikantne väčšie zníženie systolického krvného tlaku v 28. týždni (-4,3 mmHg) v porovnaní so samotným dapagliflozínom (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

V dvoch 12-týždňových, placebom kontrolovaných štúdiách bolo liečených dapagliflozínom 10 mg alebo placebom celkovo 1 062 pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetom 2. typu a hypertenziou (aj napriek predchádzajúcej stabilnej liečbe ACE-I alebo ARB v jednej štúdiu a ACE-I alebo ARB plus jedno ďalšie antihypertenzívum v druhej štúdiu). V 12. týždni u oboch štúdií dapagliflozín v dávke 10 mg spolu so zvyčajným antidiabetikom vyvolali zlepšenie HbA1c a znížili na placebo korigovaný systolický krvný tlak v priemere o 3,1 a 4,3 mmHg, v uvedenom poradí.

V štúdiu zameranej na diabetických pacientov s $eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m² liečba dapagliflozínom preukázala pokles systolického krvného tlaku v sede v 24. týždni: -4,8 mmHg v porovnaní s -1,7 mmHg pre placebo ($p < 0,05$).

Kontrola glykémie u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek CKD 3A ($eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m²)

Účinnosť dapagliflozínu sa hodnotila v štúdiu zameranej na diabetických pacientov s $eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m² s neadekvátnou glykemickou kontrolou pri zvyčajnej liečbe. Liečba dapagliflozínom viedla k zníženiu HbA1c a telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom (tabuľka 9).

Tabuľka 9. Výsledky placebom kontrolovanej štúdie s dapagliflozínom v 24. týždni u diabetických pacientov s $eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozín 10 mg ^a	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,35	8,03
Zmena oproti východiskovej hodnote ^b	-0,37	-0,03
Rozdiel oproti placebu ^b	-0,34*	
(95 % IS)	(-0,53; -0,15)	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	92,51	88,30
Percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote ^c	-3,42	-2,02

Rozdiel v percentuálnej zmene oproti placebo ^c (95 % IS)	-1,43* (-2,15; -0,69)
--	--------------------------

^a Metformín alebo metformíniumchlorid boli súčasťou bežnej liečby u 69,4 % pacientov s dapagliflozínom a u 64,0 % s placebo.

^b Priemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu

^c Odvodené od priemeru najmenších štvorcov upraveného na východiskovú hodnotu

* $p < 0,001$

Pacienti s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 9 %

Vo vopred špecifikovanej analýze osôb s východiskovou hodnotou HbA1c $\geq 9,0$ % sa pri liečbe dapagliflozínom 10 mg v 24. týždni zaznamenalo štatisticky významné zníženie HbA1c v monoterapii (upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty: -2,04 % a 0,19 % pre dapagliflozín 10 mg a placebo, v uvedenom poradí) a v prídavnej liečbe k metformínu (upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty: -1,32 % a -0,53 % pre dapagliflozín a placebo, v uvedenom poradí).

Kardiovaskulárne a renálne účinky liečby

Štúdia DECLARE (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná klinická štúdia navrhnutá na zistenie účinku dapagliflozínu v porovnaní s placebo na kardiovaskulárne udalosti po pridaní k aktuálnej liečbe. Všetci pacienti mali diabetes mellitus 2. typu a minimálne dva ďalšie kardiovaskulárne rizikové faktory (vek ≥ 55 rokov u mužov, alebo ≥ 60 rokov u žien a jeden alebo viac z nasledujúcich: dyslipidémia, hypertenzia alebo fajčenie v súčasnosti) alebo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie.

6 974 (40,6 %) zo 17 160 randomizovaných pacientov malo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie a 10 186 (59,4 %) nemalo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie, 8 582 pacientov bolo randomizovaných na dapagliflozín 10 mg a 8 578 na placebo s mediánom sledovania 4,2 rokov.

Priemerný vek populácie v štúdiu bol 63,9 rokov, 37,4 % boli ženy. Celkovo 22,4 % malo diabetes ≤ 5 rokov, priemerná dĺžka trvania diabetu bola 11,9 rokov. Priemerná hodnota HbA1c bola 8,3 % a priemerný BMI bol 32,1 kg/m².

Na začiatku malo 10,0 % pacientov zlyhávanie srdca v anamnéze. Priemerná eGFR bola 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4 % pacientov malo eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a 30,3 % pacientov malo mikro- alebo makroalbuminúriu (UACR ≥ 30 až ≤ 300 mg/g alebo > 300 mg/g, v uvedenom poradí).

Väčšina pacientov (98 %) na začiatku užívala jedno alebo viac antidiabetík, vrátane metformínu (82 %), inzulínu (41 %) a derivátu sulfonylmočoviny (43 %).

Primárnymi združenými cieľovými ukazovateľmi boli čas do prvého výskytu príhody smrti z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu alebo ischemickej cievnej mozgovej príhody (*Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE) a čas do prvého výskytu príhody hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin. Sekundárne cieľové ukazovatele boli združený cieľový ukazovateľ funkcie obličiek a úmrtnosť zo všetkých príčin.

Závažné kardiovaskulárne udalosti

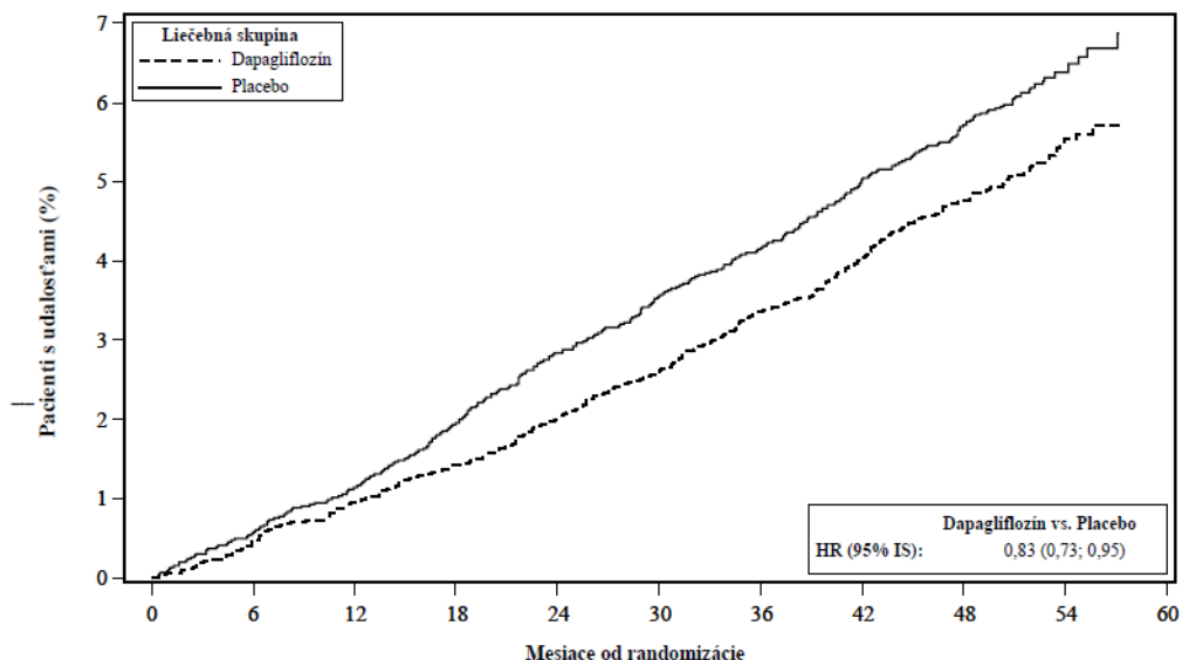
Dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebo preukázal neinferioritu pre ukazovateľ zložený zo smrti z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu alebo ischemickej cievnej mozgovej príhody (jednostranná p-hodnota $< 0,001$).

Zlyhávanie srdca alebo smrť z kardiovaskulárnych príčin

Dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebo preukázal superioritu v prevencii ukazovateľa zloženého z hospitalizácie z dôvodu zlyhávania srdca alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin (obrázok 1). Rozdiel v liečebnom účinku bol ovplyvnený hospitalizáciou z dôvodu zlyhávania srdca a žiaden rozdiel sa nepozoroval pri smrti z kardiovaskulárnych príčin (obrázok 2).

Prevažna prínosu liečby dapagliflozínom v porovnaní s placebom sa pozorovala u pacientov s potvrdeným kardiovaskulárnym ochorením aj u pacientov bez neho, u pacientov so zlyhávaním srdca aj u pacientov bez neho na začiatku liečby a bol konzistentný vo všetkých podskupinách zahŕňajúcich vek, pohlavie, funkciu obličiek (eGFR) a región.

Obrázok 1: Čas do prvého výskytu hospitalizácie z dôvodu zlyhávania srdca alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin



Pacienti v riziku

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

Pacienti v riziku je počet pacientov v riziku na začiatku obdobia.
HR = pomer rizika, IS = interval spoľahlivosti

Výsledky primárnych a sekundárnych cieľových ukazovateľov sú zobrazené na obrázku 2. Lepší účinok dapagliflozínu v porovnaní s placebom nebol preukázaný pre MACE ($p=0,172$). Združený cieľový ukazovateľ renálnych funkcií a úmrtnosti zo všetkých príčin preto nebol súčasťou testovania na potvrdenie výsledkov.

Obrázok 2: Účinky liečby na primárne združené cieľové ukazovatele a ich komponenty a na sekundárne cieľové ukazovatele a komponenty

	Dapagliflozín n (%) (N=8582)	Placebo n (%) (N=8578)	Pomer rizika (95% IS)	p-hodnota
Primárne ukazovatele				
Zložené z hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie/ kardiovaskulárnu smrť	417 (4,9)	496 (5,8)	0,83 (0,73; 0,95)	0,005
Zložené z kardiovaskulárnej smrti/ infarktu myokardu/ischemickej cievnej mozgovej príhody	756 (8,8)	803 (9,4)	0,93 (0,84; 1,03)	0,172
Komponenty združených ukazovateľov				
Hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie	212 (2,5)	286 (3,3)	0,73 (0,61; 0,88)	< 0,001
Kardiovaskulárna smrť	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82; 1,17)	0,830
Infarkt myokardu	393 (4,6)	441 (5,1)	0,89 (0,77; 1,01)	0,080
Ischemická cievna mozgová príhoda	235 (2,7)	231 (2,7)	1,01 (0,84; 1,21)	0,916
Sekundárne ukazovatele				
Združený ukazovateľ funkcie obličiek Renálne komponenty:	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 (0,67; 0,87)	< 0,001
Pretrvávajúce zníženie eGFR	120 (1,4)	221 (2,6)	0,54 (0,43; 0,67)	< 0,001
Ochorenie obličiek v term. štádiu	6 (< 0,1)	19 (0,2)	0,31 (0,13; 0,79)	0,013
Renálna smrť	6 (< 0,1)	10 (0,1)	0,60 (0,22; 1,65)	0,324
Úmrtnosť zo všetkých príčin	529 (6,2)	570 (6,6)	0,93 (0,82; 1,04)	0,198

Združený cieľový ukazovateľ renálnych funkcií definovaný ako: potvrdený pokles eGFR ≥ 40 % na eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a/alebo ochorenie obličiek v terminálnom štádiu (dialýza ≥ 90 dní alebo transplantácia obličky, potvrdené pretrvávanie eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) a/alebo smrť z renálnych alebo kardiovaskulárnych príčin.

p-hodnoty sú dvostranné. p-hodnoty pre sekundárny cieľový ukazovateľ a pre jednotlivé komponenty sú nominálne. Čas do prvej udalosti bol analyzovaný použitím Coxovho modelu proporcionálneho rizika. Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty sú aktuálne počty prvých udalostí každého komponentu a nezapočítava sa do počtu udalostí v združenom cieľovom ukazovateli.

IS=interval spoľahlivosti.

Nefropatia

Dapagliflozín znížil výskyt udalostí ukazovateľa zloženého z potvrdeného pretrvávajúceho zníženia eGFR, ochorenia obličiek v terminálnom štádiu, smrti z renálnych alebo kardiovaskulárnych príčin. Rozdiel medzi skupinami bol ovplyvnený znížením v počte udalostí jednotlivých renálnych komponentov; pretrvávajúce zníženie eGFR, ochorenie obličiek v terminálnom štádiu a smrť z renálnych príčin (obrázok 2).

Pomer rizika (*Hazard Ratio*, HR) pre čas do nefropatie (pretrvávajúce zníženie eGFR, ochorenie obličiek v terminálnom štádiu a smrť z renálnych príčin) bol 0,53 (95 % IS 0,43; 0,66) pre dapagliflozín oproti placebo.

Dapagliflozín okrem toho znížil aj nový výskyt pretrvávajúcej albuminúrie (HR 0,79 [95 % IS 0,72; 0,87]) a viedol k väčšej regresii makroalbuminúrie (HR 1,82 [95 % IS 1,51; 2,20]) v porovnaní s placebo.

Zlyhávanie srdca

Štúdia DAPA-HF: Zlyhávanie srdca so zníženou ejekčnou frakciou (LVEF ≤ 40 %)

Štúdia DAPA-HF (*Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure*) bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia u pacientov so zlyhávaním srdca (funkčná trieda II-IV podľa NYHA klasifikácie [New York Heart Association]) so zníženou ejekčnou frakciou (ejekčná frakcia ľavej komory [left ventricular ejection fraction, LVEF] ≤ 40 %) navrhnutá na stanovenie účinku dapagliflozínu v porovnaní s placebo, po pridaní k základnej štandardnej liečbe, na výskyt smrti z kardiovaskulárnych príčin a zhoršenie zlyhávanie srdca.

2 373 zo 4 744 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s 10 mg dapagliflozínu a 2 371 do

skupiny s placebom a boli sledovaní počas mediánu 18 mesiacov. Priemerný vek populácie štúdie bol 66 rokov, 77 % bolo mužov.

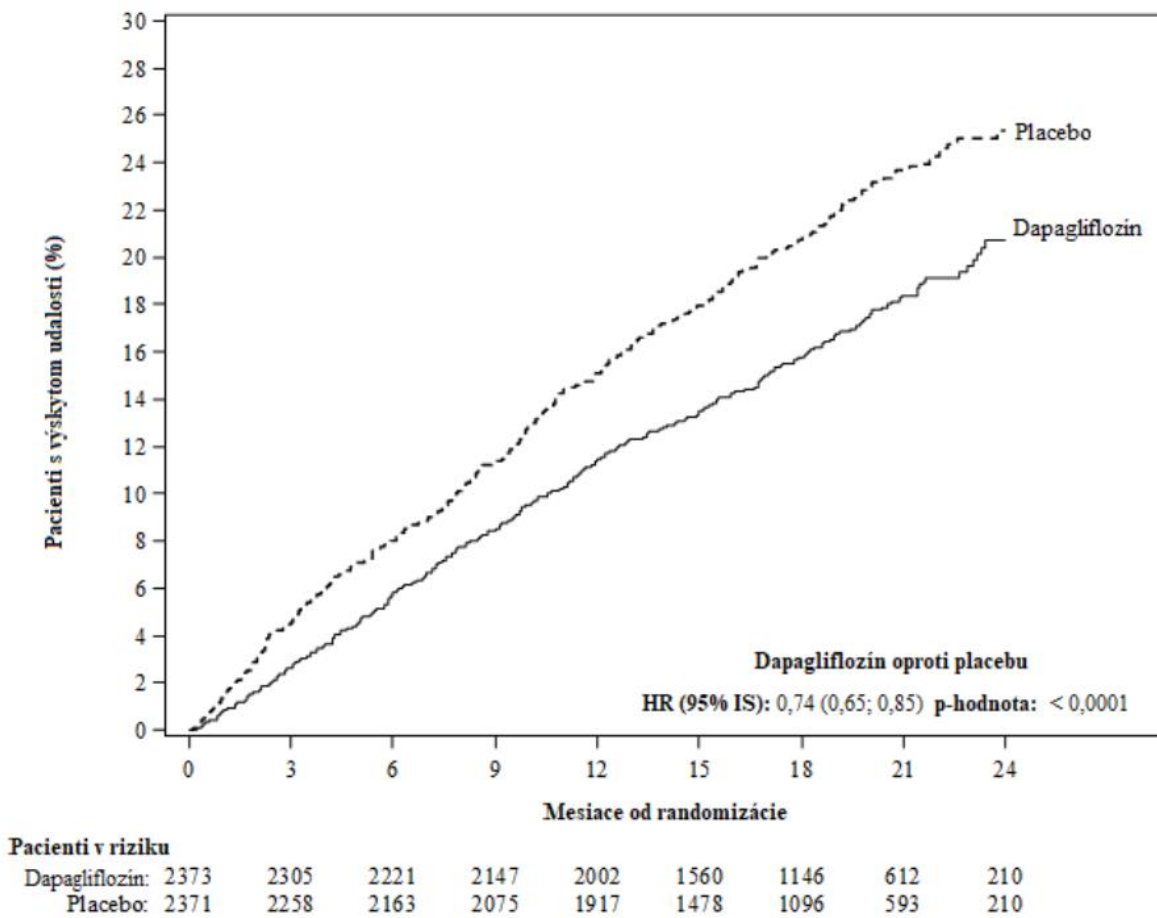
Na začiatku štúdie malo 67,5 % pacientov zlyhávanie srdca triedy NYHA II, 31,6 % triedy NYHA III a 0,9 % triedy NYHA IV, medián LVEF bol 32 %. 56 % prípadov zlyhávania srdca bolo ischemických, 36 % bolo neischemických a 8 % bolo neznámej etiológie. V každej liečebnej skupine malo 42 % pacientov anamnézu diabetu mellitus 2. typu a ďalšie 3 % pacientov v každej skupine boli klasifikované ako pacienti s diabetom mellitus 2. typu na základe $HbA1c \geq 6,5$ % pri vstupe do štúdie aj pri randomizácii. Pacienti sa liečili štandardnou liečbou; 94 % pacientov bolo liečených ACE-I, ARB alebo kombináciou inhibítora receptorov pre angiotenzín a inhibítora neprilyzínu (*Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor*, ARNI; 11 %), 96 % betablokátorom, 71 % antagonistom mineralokortikoidných receptorov (*Mineralocorticoid Receptor Antagonist*, MRA), 93 % diuretikom a 26 % malo implantovateľné zariadenie (s funkciou defibrilátora).

Do štúdie boli zahrnutí pacienti s $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² pri vstupe do štúdie. Priemerná eGFR bola 66 ml/min/1,73 m², 41 % pacientov malo $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² a 15 % malo $eGFR < 45$ ml/min/1,73 m².

Smrť z kardiovaskulárnych príčin a zhoršenie zlyhávania srdca

Dapagliflozín v porovnaní s placebom preukázal superioritu v prevencii primárneho združeného cieľového ukazovateľa smrti z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre zlyhávanie srdca alebo urgentnej návštevy lekára pre zlyhávanie srdca (HR 0,74 [95 % IS: 0,65; 0,85], $p < 0,0001$). Účinok bol pozorovaný včasne a pretrvával počas celého trvania štúdie (obrázok 3).

Obrázok 3: Čas do prvého výskytu združeného ukazovateľa smrti z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre zlyhávanie srdca alebo urgentnej návštevy lekára pre zlyhávanie srdca

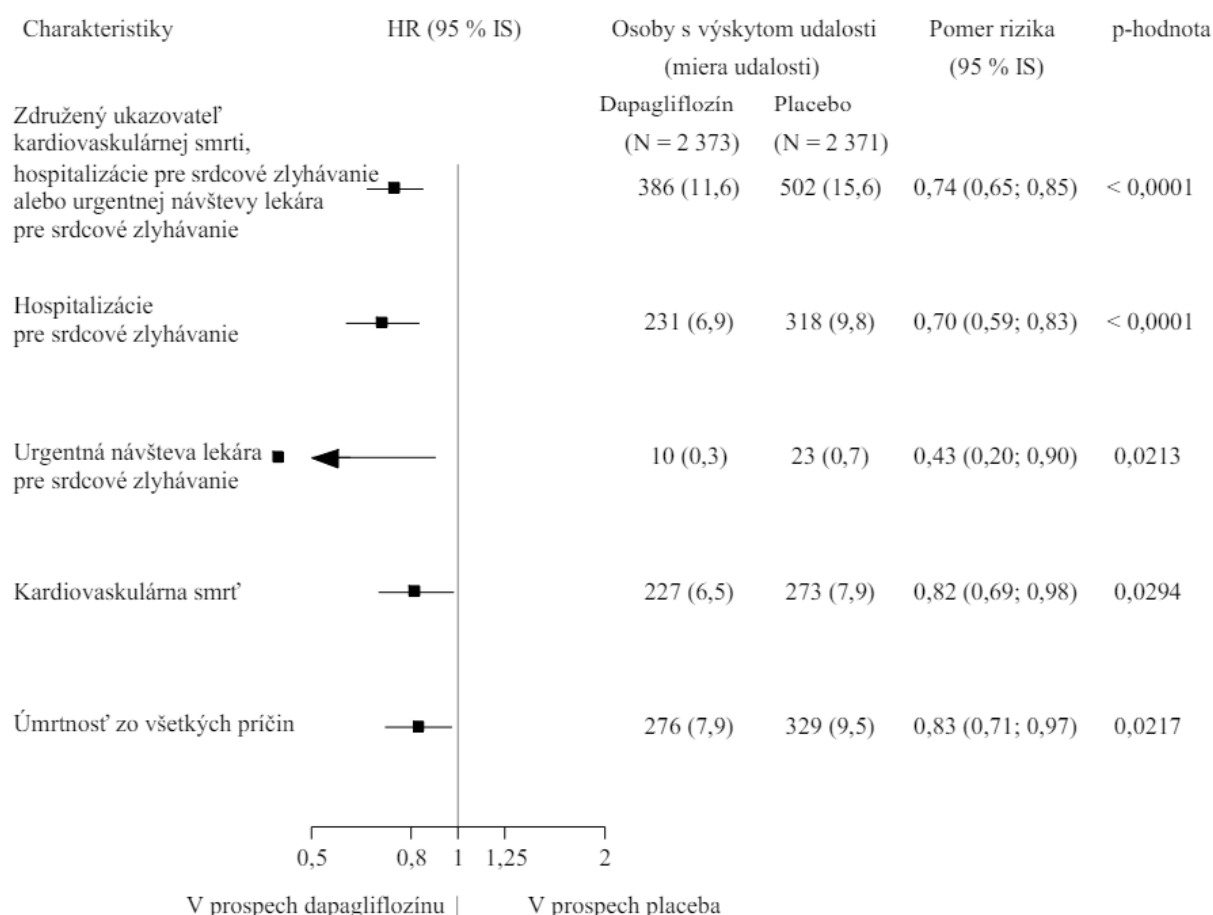


Urgentná návšteva lekára pre zlyhávanie srdca bola definovaná ako bezodkladné, neplánované lekárske vyšetrenie, napr. na

pohotovosti a potreba liečby zhoršenia zlyhávania srdca (inej ako iba zvýšenie dávky perorálnych diuretík). Pacienti v riziku predstavujú počet pacientov v riziku na začiatku obdobia.

Všetky tri komponenty primárneho združeného cieľového ukazovateľa individuálne prispeli k účinku liečby (obrázok 4). Vyskytlo sa niekoľko urgentných návštev lekára pre zlyhávanie srdca.

Obrázok 4: Účinky liečby na primárny združený cieľový ukazovateľ, jeho komponenty a na úmrtnosť zo všetkých príčin



Urgentná návšteva lekára pre zlyhávanie srdca bola definovaná ako bezodkladné, neplánované lekárske vyšetrenie, napr. na pohotovosti a potreba liečby zhoršenia zlyhávania srdca (inej ako iba zvýšenie dávky perorálnych diuretík).

Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty je skutočný počet prvých udalostí pre každý komponent a nezapočítava sa do počtu udalostí v združenom cieľovom ukazovateli.

Miery udalostí sú uvedené ako počet osôb s výskytom udalosti na 100 pacientorokov sledovania. p-hodnoty pre jednotlivé komponenty a úmrtnosť zo všetkých príčin sú nominálne.

Dapagliflozín tiež znížil celkový počet hospitalizácií pre zlyhávanie srdca (prvej a opakujúcich sa) a smrti z kardiovaskulárnych príčin; v skupine s dapagliflozínom bolo 567 udalostí oproti 742 udalostiam v skupine s placebom (pomer miery výskytu udalostí [Rate Ratio] 0,75 [95 % IS: 0,65; 0,88], p = 0,0002).

Prínos liečby dapagliflozínom sa pozoroval u pacientov so zlyhávaním srdca s prítomným diabetom mellitus 2. typu alebo bez neho. Dapagliflozín znížil primárny združený cieľový ukazovateľ výskytu smrti z kardiovaskulárnych príčin a zhoršenia zlyhávania srdca s HR 0,75 (95 % IS: 0,63; 0,90) u pacientov s diabetom a s HR 0,73 (95 % IS: 0,60; 0,88) u pacientov bez diabetu.

Prínos liečby dapagliflozínom oproti placebo na primárny cieľový ukazovateľ bol tiež konzistentný naprieč ďalšími kľúčovými podskupinami zahŕňajúcimi súbežnú liečbu zlyhávania srdca, funkciu

obličiek (eGFR), vek, pohlavie a región.

Výsledky hlásené pacientmi – príznaky zlyhávania srdca

Účinok liečby dapagliflozínom na príznaky srdcového zlyhávania sa hodnotil pomocou celkového skóre príznakov dotazníka KCCQ-TSS (*Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*), ktorý kvantifikuje frekvenciu a závažnosť príznakov zlyhávania srdca zahŕňajúcich únavu, periférny edém, dyspnoe a ortopnoe. Skóre sa pohybuje od 0 do 100, pričom vyššie skóre predstavuje lepší zdravotný stav.

Liečba dapagliflozínom viedla k štatisticky významnému a klinicky významnému prínosu týkajúceho sa príznakov zlyhávania srdca oproti placebo na základe stanovenia zmeny v 8. mesiaci oproti východiskovej hodnote podľa dotazníka KCCQ-TSS (pomer výhier [Win Ratio] 1,18 [95 % IS: 1,11; 1,26], $p < 0,0001$). K výsledkom prispela frekvencia príznaku aj záťaž spôsobená príznakom. Prínos sa pozoroval v zlepšení príznakov zlyhávania srdca aj v prevencii zhoršenia príznakov zlyhávania srdca.

V analýze respondentov bol podiel pacientov s klinicky významným zlepšením skóre podľa dotazníka KCCQ-TSS v 8. mesiaci oproti východiskovej hodnote, definovaným ako zlepšenie o 5 bodov alebo viac, vyšší v liečebnej skupine s dapagliflozínom v porovnaní s placebo. Podiel pacientov s klinicky významným zhoršením, definovaným ako zhoršenie o 5 bodov alebo viac, bol nižší v liečebnej skupine s dapagliflozínom v porovnaní s placebo. Prínosy pozorované pri dapagliflozínovej pretrvali aj pri uplatnení konzervatívnejších limitov pre väčšiu klinicky významnú zmenu (tabuľka 10).

Tabuľka 10 Počet a percentuálny podiel pacientov s klinicky významným zlepšením a zhoršením skóre podľa dotazníka KCCQ-TSS v 8. mesiaci

Zmena v 8. mesiaci oproti východiskovej hodnote:	Dapagliflozín 10 mg n^a=2 086	Placebo n^a=2 062		
<i>Zlepšenie</i>	n (%) so zlepšením^b	n (%) so zlepšením^b	Miera pravdepodobnosti^c (95 % IS)	p-hodnota^f
≥ 5 bodov	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 bodov	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 bodov	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
<i>Zhoršenie</i>	n (%) so zhoršením^d	n (%) so zhoršením^d	Miera pravdepodobnosti^e (95% IS)	p-hodnota^f
≥ 5 bodov	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	< 0,0001
≥ 10 bodov	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001

^a Počet pacientov so sledovaným skóre podľa dotazníka KCCQ-TSS alebo pacientov, ktorí zomreli pred 8. mesiacom.

^b Počet pacientov s pozorovaným zlepšením oproti východiskovej hodnote minimálne o 5, 10 alebo 15 bodov. Pacienti, ktorí zomreli pred daným časovým bodom, sa započítavajú ako pacienti bez zlepšenia.

^c Pre zlepšenie je miera pravdepodobnosti > 1 v prospech dapagliflozínu v dávke 10 mg.

^d Počet pacientov s pozorovaným zhoršením oproti východiskovej hodnote minimálne o 5 alebo 10 bodov. Pacienti, ktorí umreli pred daným časovým bodom, sa započítavajú ako pacienti so zhoršením.

^e Pre zhoršenie je miera pravdepodobnosti < 1 v prospech dapagliflozínu v dávke 10 mg.

^f p-hodnoty sú nominálne.

Nefropatia

Vyskytlo sa niekoľko udalostí renálneho združeného cieľového ukazovateľa (potvrdené trvalé ≥ 50 % zníženie eGFR, ESKD alebo smrť z renálnych príčin); výskyt bol 1,2 % v skupine s dapagliflozínom a 1,6 % v skupine s placebo.

Štúdia DELIVER: Zlyhávanie srdca s ejekčnou frakciou ľavej komory > 40 %

Štúdia DELIVER (*Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure*) bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia u pacientov vo veku ≥ 40 rokov so zlyhávaním srdca (funkčná trieda II-IV podľa NYHA klasifikácie) s LVEF > 40 % a dôkazom štrukturálneho ochorenia srdca, navrhnutá na stanovenie účinku dapagliflozínu v porovnaní s placebo, na výskyt smrti z kardiovaskulárnych príčin a zhoršenie zlyhávania srdca.

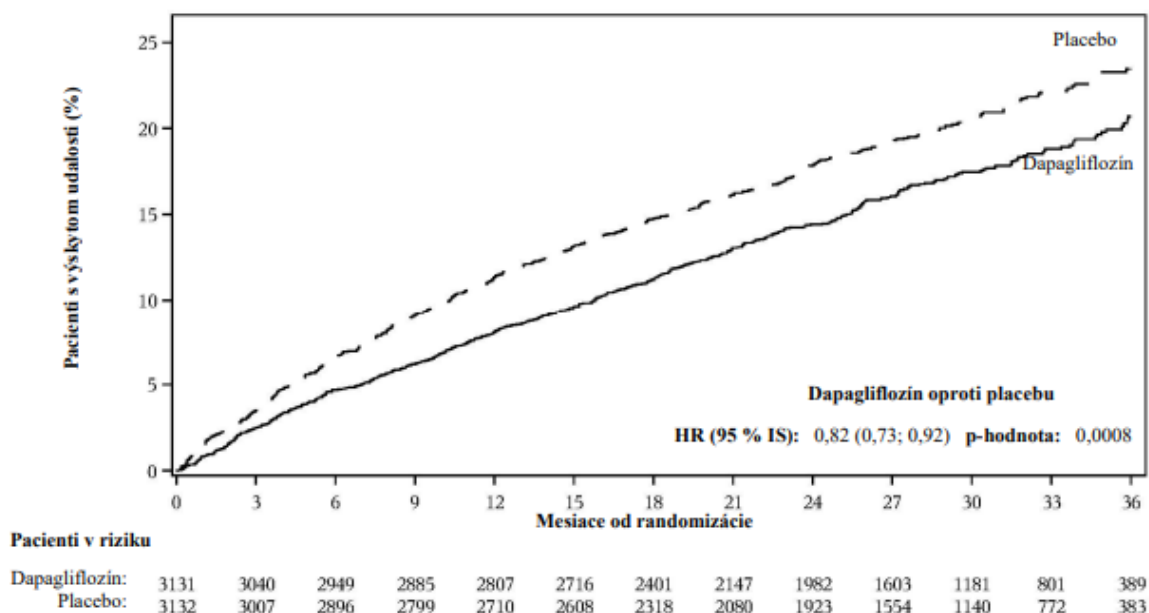
Zo 6 263 bolo 3 131 pacientov randomizovaných do skupiny s 10 mg dapagliflozínu a 3 132 do skupiny s placebo a boli sledovaní počas mediánu 28 mesiacov. Štúdia zahŕňala 654 (10 %) pacientov so subakútnym zlyhávaním srdca (definovaných ako randomizovaní počas hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie alebo do 30 dní po prepustení). Priemerný vek populácie štúdie bol 72 rokov a 56 % bolo mužov.

Na začiatku štúdie malo 75 % pacientov zlyhávanie srdca triedy NYHA II, 24 % triedy NYHA III a 0,3 % triedy NYHA IV. Medián LVEF bol 54 %, 34 % pacientov malo LVEF ≤ 49 %, 36 % malo LVEF 50 – 59 % a 30 % malo LVEF ≥ 60 %. V každej liečebnej skupine malo 45 % pacientov diabetes mellitus 2. typu v anamnéze. Východisková liečba zahŕňala ACE-I/ARB/ARNI (77 %), betablokátory (83 %), diuretiká (98 %) a MRA (43 %).

Priemerná eGFR bola 61 ml/min/1,73 m², 49 % pacientov malo eGFR < 60 ml/min/1,73 m², 23 % pacientov malo eGFR < 45 ml/min/1,73 m² a 3 % malo eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

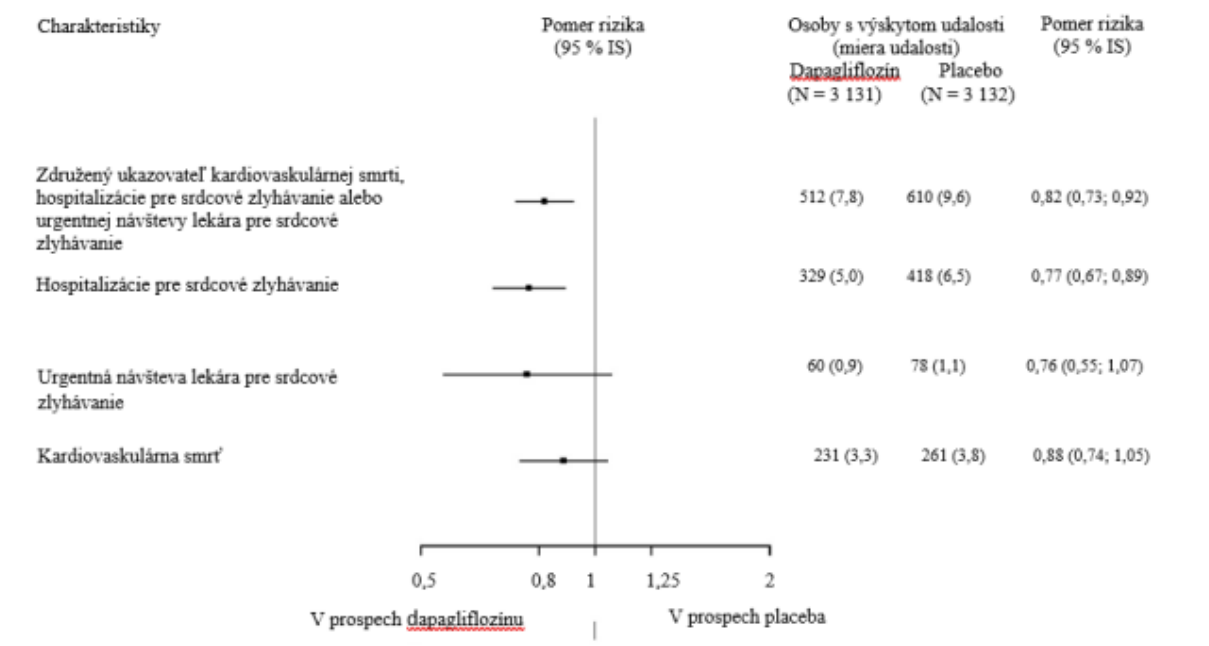
Dapagliflozín v porovnaní s placebo preukázal superioritu v znížení incidence primárneho združeného cieľového ukazovateľa smrti z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre zlyhávanie srdca alebo urgentnej návštevy lekára pre zlyhávanie srdca (HR 0,82 [95 % IS: 0,73; 0,92], p = 0,0008) (obrázok 5).

Obrázok 5: Čas do prvého výskytu združeného ukazovateľa smrti z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre zlyhávanie srdca alebo urgentnej návštevy lekára pre zlyhávanie srdca



Urgentná návšteva lekára pre zlyhávanie srdca bola definovaná ako bezodkladné, neplánované lekárske vyšetrenie, napr. na pohotovosti a potreba liečby zhoršenia zlyhávania srdca (inej ako iba zvýšenie dávky perorálnych diuretik). Pacienti v riziku predstavujú počet pacientov v riziku na začiatku obdobia.

Obrázok 6 uvádza podiel troch komponentov primárneho združeného cieľového ukazovateľa k účinku liečby.

Obrázok 6: Účinky liečby na primárny združený cieľový ukazovateľ a jeho komponenty

Urgentná návšteva lekára pre zlyhávanie srdca bola definovaná ako bezodkladné, neplánované lekárske vyšetrenie, napr. na pohotovosti a potreba liečby zhoršenia zlyhávania srdca (inej ako iba zvýšenie dávky perorálnych diuretik).

Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty je skutočný počet prvých udalostí pre každý komponent a nezapočítava sa do počtu udalostí v združenom cieľovom ukazovateli.

Miery udalostí sú uvedené ako počet osôb s výskytom udalosti na 100 pacientorokov sledovania.

Smrť z kardiovaskulárnych príčin, ktorá je tu prezentovaná ako súčasť primárneho cieľového ukazovateľa, bola tiež testovaná v rámci formálnej kontroly chýb typu 1 ako sekundárny cieľový ukazovateľ.

Dapagliflozín v porovnaní s placebom preukázal superioritu v znížení celkového počtu udalostí zlyhávania srdca (definované ako prvá a opakovaná hospitalizácia pre zlyhávanie srdca alebo urgentná návšteva lekára pre zlyhávanie srdca) a smrti z kardiovaskulárnych príčin; v skupine s dapagliflozínom bolo 815 udalostí oproti 1 057 udalostiam v skupine s placebom (pomer miery výskytu [Rate Ratio] 0,77 [95 % IS: 0,67; 0,89], $p = 0,0003$).

Prínos liečby dapagliflozínom oproti placebu na primárny cieľový ukazovateľ sa pozoroval vo všetkých podskupinách pacientov s LVEF ≤ 49 %, 50 – 59 % a ≥ 60 %. Účinky boli tiež konzistentné naprieč ďalšími kľúčovými podskupinami kategorizovanými napr. podľa veku, pohlavia, triedy NYHA, hladiny NT-proBNP, subakútneho stavu a stavu diabetu mellitus 2. typu.

Výsledky hlásené pacientmi – príznaky zlyhávania srdca

Liečba dapagliflozínom viedla k štatisticky významnému prínosu týkajúceho sa príznakov zlyhávania srdca oproti placebu na základe stanovenia zmeny v 8. mesiaci oproti východiskovej hodnote podľa dotazníka KCCQ-TSS (pomer výhier [Win Ratio] 1,11 [95 % IS: 1,03; 1,21], $p = 0,0086$). K výsledkom prispela frekvencia príznaku aj záťaž spôsobená príznakom.

V analýzach respondérov bol podiel pacientov, u ktorých došlo k strednému (≥ 5 bodov) alebo veľkému (≥ 14 bodov) zhoršeniu skóre podľa dotazníka KCCQ-TSS oproti východiskovému stavu po 8 mesiacoch, nižší v liečebnej skupine s dapagliflozínom; 24,1 % pacientov s dapagliflozínom v porovnaní s 29,1 % pacientmi s placebom zaznamenalo stredné zhoršenie (pomer pravdepodobnosti 0,78 [95 % IS: 0,64; 0,95]) a 13,5 % pacientov s dapagliflozínom v porovnaní s 18,4 % pacientmi s placebom zaznamenalo veľké zhoršenie (pomer pravdepodobnosti 0,70 [95 % IS: 0,55; 0,88]). Podiel pacientov s malým až stredným zlepšením (≥ 13 bodov) alebo veľkým zlepšením (≥ 17 bodov) sa medzi liečebnými skupinami nelíšil.

Zlyhávanie srdca v štúdiách DAPA-HF a DELIVER

V súhrnnej analýze štúdií DAPA-HF a DELIVER bol HR pre dapagliflozín v porovnaní s placebom pre združený cieľový ukazovateľ smrti z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre zlyhávanie srdca alebo urgentnej návštevy lekára pre zlyhávanie srdca 0,78 (95 % IS: 0,72; 0,85), $p < 0,0001$. Účinok liečby bol v celom rozsahu LVEF konzistentný, bez oslabenia účinku podľa LVEF.

Vo vopred špecifikovanej súhrnnej analýze štúdií DAPA-HF a DELIVER na úrovni subjektov dapagliflozín v porovnaní s placebom znížil riziko smrti z kardiovaskulárnych príčin (HR 0,85 [95 % IS: 0,75; 0,96], $p = 0,0115$). K tomuto účinku prispeli obe štúdie.

Chronická choroba obličiek

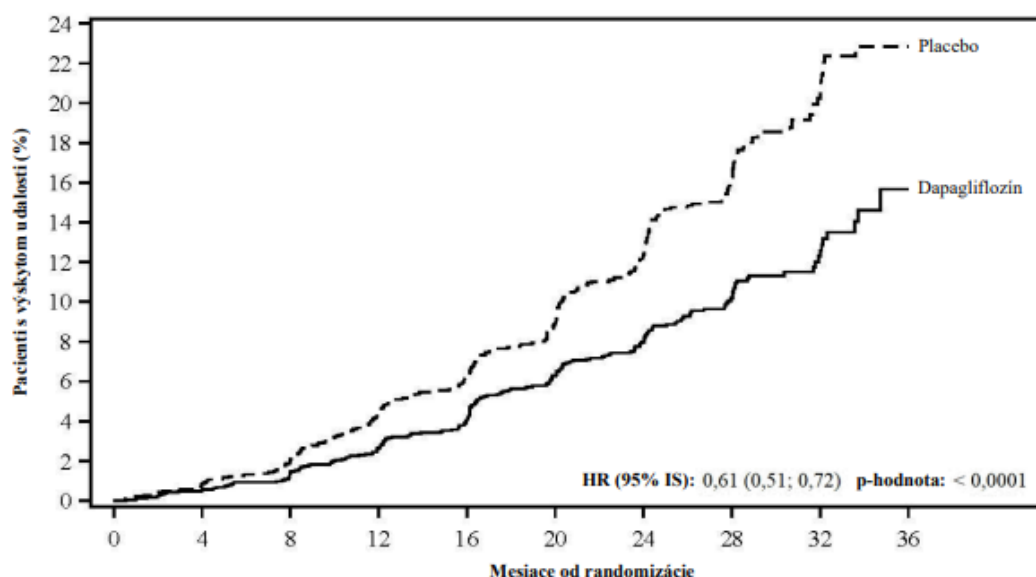
Štúdia DAPA-CKD (*Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease*) bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia u pacientov s chronickou chorobou obličiek (*Chronic Kidney Disease, CKD*) s $eGFR \geq 25$ až ≤ 75 ml/min/1,73 m² a albuminúriou (UACR ≥ 200 a $\leq 5\,000$ mg/g) navrhnutá na stanovenie účinku dapagliflozínu v porovnaní s placebom, po pridaní k základnej štandardnej liečbe, na výskyt združeného cieľového ukazovateľa pozostávajúceho z ≥ 50 % trvalého poklesu eGFR, ochorenia obličiek v terminálnom štádiu (*End Stage Kidney Disease, ESKD*) (definované ako pretrvávajúca hodnota $eGFR < 15$ ml/min/1,73 m², chronická dialyzačná liečba alebo transplantácia obličiek), smrti z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin.

2 152 zo 4 304 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s 10 mg dapagliflozínu a 2 152 do skupiny s placebom a boli sledovaní počas mediánu 28,5 mesiacov. V liečbe sa pokračovalo, ak počas štúdie eGFR poklesla k hladinám pod 25 ml/min/1,73 m² a liečba mohla pokračovať v prípadoch, keď bola potrebná dialýza.

Priemerný vek populácie štúdie bol 61,8 rokov, 66,9 % bolo mužov. Na začiatku štúdie bola priemerná eGFR 43,1 ml/min/1,73 m² a medián UACR bol 949,3 mg/g, 44,1 % pacientov malo eGFR 30 až < 45 ml/min/1,73 m² a 14,5 % pacientov malo eGFR < 30 ml/min/1,73 m². 67,5 % pacientov malo diabetes mellitus 2. typu. Pacienti sa liečili štandardnou liečbou (*Standard Of Care, SOC*); 97,0 % pacientov bolo liečených inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEi) alebo blokátorom receptorov pre angiotenzín (ARB).

Štúdia bola z dôvodu účinnosti ukončená predčasne pred plánovanou analýzou na základe odporúčania nezávislej komisie pre monitorovanie údajov. Dapagliflozín v porovnaní s placebom preukázal superioritu v prevencii primárneho združeného cieľového ukazovateľa ≥ 50 % trvalého poklesu eGFR, dosiahnutia terminálneho štádia ochorenia obličiek, smrti z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin. Na základe Kaplanovej-Meierovej krivky času do prvého výskytu primárneho združeného cieľového ukazovateľa bol liečebný účinok viditeľný so začiatkom v 4. mesiaci a pretrvával až do konca štúdie (obrázok 7).

Obrázok 7: Čas do prvého výskytu primárneho združeného cieľového ukazovateľa, ≥ 50 % trvalý pokles eGFR, ochorenie obličiek v terminálnom štádiu, smrť z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin



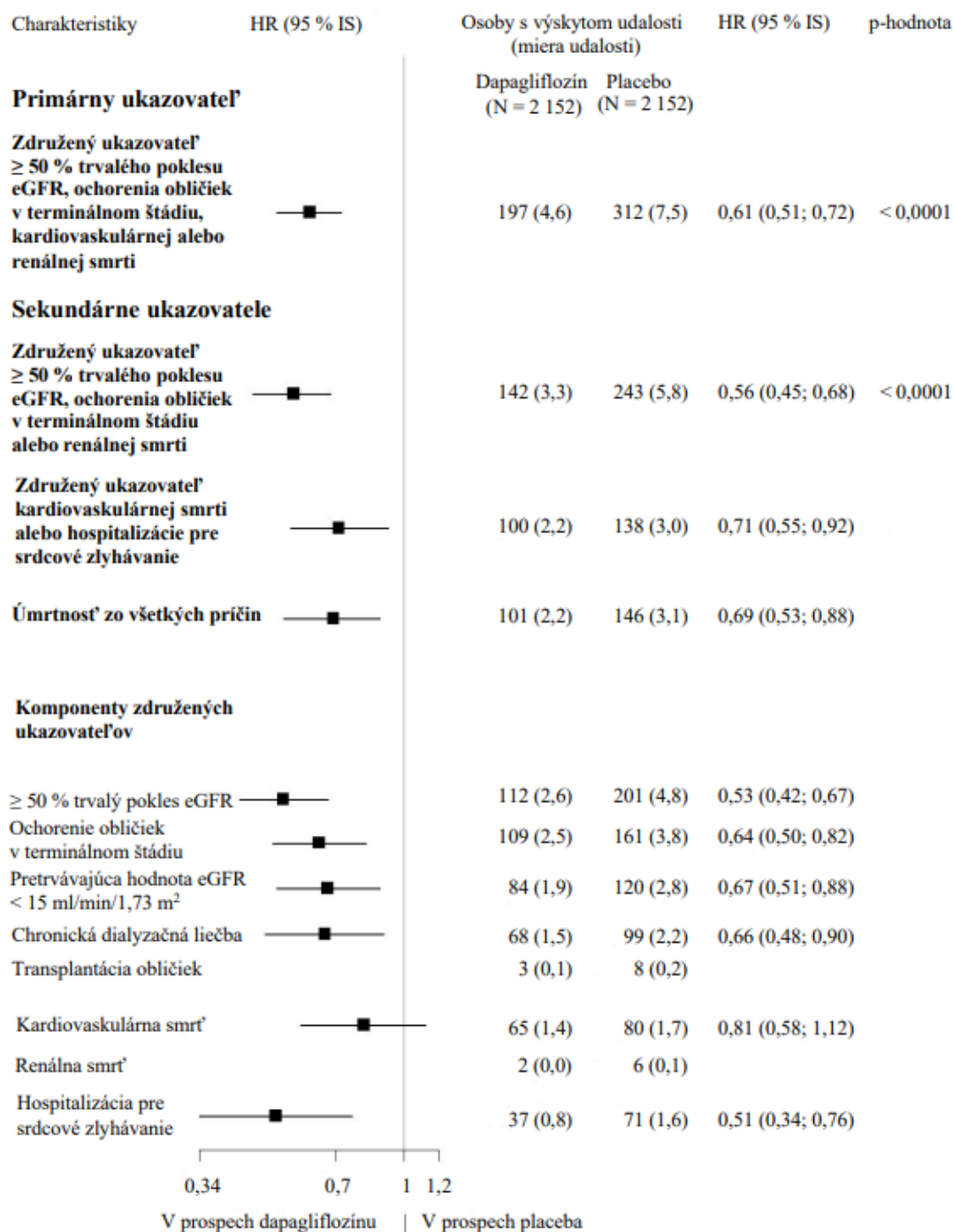
Pacienti v riziku

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

Pacienti v riziku predstavujú počet pacientov v riziku na začiatku obdobia.

Všetky štyri komponenty primárneho združeného cieľového ukazovateľa individuálne prispeli k účinku liečby. Dapagliflozín tiež znížil výskyt združeného cieľového ukazovateľa $\geq 50\%$ trvalého poklesu eGFR, ochorenia obličiek v terminálnom štádiu alebo smrti z renálnych príčin a združeného cieľového ukazovateľa smrti z kardiovaskulárnych príčin a hospitalizácie pre zlyhávanie srdca. Liečba dapagliflozínom zlepšila celkové prežívanie u pacientov s chronickou chorobou obličiek za významného zníženia úmrtnosti zo všetkých príčin (obrázok 8).

Obrázok 8: Účinky liečby na primárne a sekundárne združené cieľové ukazovatele, ich individuálne komponenty a na úmrtnosť zo všetkých príčin



Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty je skutočný počet prvých udalostí pre každý komponent a nezapočítava sa do počtu udalostí v združenom cieľovom ukazovateli.

Miery udalostí sú uvedené ako počet osôb s výskytom udalosti na 100 pacientorokov sledovania.

Odhady pomeru rizika nie sú uvedené pre podskupiny s menej ako 15 udalosťami celkovo, spolu pre obe skupiny.

Prínos liečby dapagliflozínom bol konzistentný u pacientov s chronickou chorobou obličiek s diabetom mellitus 2. typu a bez diabetu. Dapagliflozín znížil primárny združený cieľový ukazovateľ ≥ 50 % trvalého poklesu eGFR, dosiahnutia terminálneho štádia ochorenia obličiek, smrti z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin s HR 0,64 (95 % IS: 0,52; 0,79) u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a s HR 0,50 (95 % IS: 0,35; 0,72) u pacientov bez diabetu.

Prínos liečby dapagliflozínom oproti placebo na primárny cieľový ukazovateľ bol tiež konzistentný naprieč ďalšími kľúčovými podskupinami zahŕňajúcimi hladiny eGFR, vek, pohlavie a región.

Pediatrická populácia

Diabetes mellitus 2. typu

V klinickej štúdiu u detí a dospievajúcich vo veku 10 – 24 rokov s diabetom mellitus 2. typu bolo 39 pacientov randomizovaných do skupiny s dapagliflozínom 10 mg a 33 pacientov do skupiny s placebom, ako prídavnej liečby k metformínu, inzulínu alebo kombinácii metformínu a inzulínu. Pri randomizácii bolo 74 % pacientov vo veku < 18 rokov. Upravená priemerná zmena HbA1c v 24. týždni oproti východiskovej hodnote pre dapagliflozín v porovnaní s placebom bola -0,75 % (95 % IS: -1,65; 0,15). Vo vekovej skupine < 18 rokov bola upravená priemerná zmena HbA1c pre dapagliflozín v porovnaní s placebom -0,59 % (95 % IS: -1,66; 0,48). Vo vekovej skupine ≥ 18 rokov bola priemerná zmena HbA1c oproti východiskovému stavu -1,52 % v skupine liečenej dapagliflozínom (n=9) a 0,17 % v skupine s placebom (n=6). Účinnosť a bezpečnosť boli podobné účinnosti a bezpečnosti pozorovaným v dospeljej populácii liečenej dapagliflozínom. Bezpečnosť a znášanlivosť sa dodatočne potvrdili v 28-týždňovom predĺžení štúdie bezpečnosti.

Zlyhávanie srdca a chronická choroba obličiek

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim dapagliflozín vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v prevencii kardiovaskulárnych udalostí u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca a v liečbe chronickej choroby obličiek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Dapagliflozín sa rýchlo a dobre absorboval po perorálnom podaní. Maximálne koncentrácie dapagliflozínu v plazme (C_{max}) sa zvyčajne dosiahli do 2 hodín od podania nalačno. Geometrický priemer hodnôt C_{max} a AUC_{τ} dapagliflozínu v rovnovážnom stave po podávaní jednej 10 mg dávky denne bol 158 ng/ml a 628 ng h/ml, v uvedenom poradí. Absolútna biologická dostupnosť dapagliflozínu po podaní dávky 10 mg je 78 %. Pri podaní s jedlom s vysokým obsahom tuku v porovnaní s podaním nalačno sa C_{max} dapagliflozínu znížilo do 50 % a T_{max} predĺžilo približne o 1 hodinu, ale nezmenilo sa AUC . Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné. Preto sa dapagliflozín môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Dapagliflozín sa približne v 91 % viaže na bielkoviny. Väzba na bielkoviny ostala pri rôznych chorobných stavoch nezmenená (napr. pri poruche funkcie obličiek alebo pečene). Priemerný distribučný objem dapagliflozínu v rovnovážnom stave bol 118 litrov.

Biotransformácia

Dapagliflozín sa značne metabolizuje, hlavne za vzniku dapagliflozín 3-O-glukuronidu, ktorý je inaktívnym metabolitom. Dapagliflozín 3-O-glukuronid alebo ďalšie metabolity sa nepodieľajú na účinkoch znižujúcich hladinu glukózy. Tvorba dapagliflozín 3-O-glukuronidu je sprostredkovaná UGT1A9, enzýmom, ktorý sa nachádza v pečeni a v obličkách a metabolizmus sprostredkovaný CYP je u ľudí minoritnou časťou klírensu.

Eliminácia

Po podaní jednej perorálnej dávky dapagliflozínu 10 mg zdravým osobám bol priemerný terminálny polčas dapagliflozínu v plazme ($t_{1/2}$) 12,9 hodín. Priemerný celkový systémový klírens dapagliflozínu podaného intravenózne bol 207 ml/min. Dapagliflozín a súvisiace metabolity sa eliminujú hlavne obličkami, s menej ako 2 % nezmeneného dapagliflozínu. Po podaní 50 mg dávky [^{14}C]-dapagliflozínu sa vylúčilo 96 %, 75 % v moči a 21 % v stolici. V stolici sa približne 15 % dávky vylúčilo v nezmenenej forme.

Linearita

Expozícia dapagliflozínu sa zvyšovala úmerne so zvyšujúcou sa dávkou v rozmedzí 0,1 až 500 mg a jeho farmakokinetika sa nezmenila s časom pri opakovanom dennom podávaní až 24 týždňov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

V rovnovážnom stave (20 mg dapagliflozínu jedenkrát denne počas 7 dní) bola priemerná systémová expozícia dapagliflozínu u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (určené meraním plazmatického klírensu iohexolu) o 32 %, 60 % a 87 % vyššia, v uvedenom poradí, ako u pacientov s diabetom mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek. 24-hodinové vylučovanie glukózy močom v rovnovážnom stave značne záviselo od funkcie obličiek a u osôb s diabetom mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek sa vylúčilo 85 g glukózy/deň, u osôb s miernou poruchou funkcie obličiek 52 g/deň, so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek 18 g/deň a so závažnou poruchou funkcie obličiek 11 g/deň. Vplyv hemodialýzy na expozíciu dapagliflozínu nie je známy. Účinok zníženej funkcie obličiek na systémovú expozíciu sa hodnotil na populačnom farmakokinetickom modeli. V súlade s predchádzajúcimi výsledkami bola modelom predpovedaná AUC vyššia u pacientov s chronickou chorobou obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek a významne sa nelíšila u pacientov s chronickou chorobou obličiek s diabetom mellitus 2. typu a bez diabetu.

Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B) boli priemerné hodnoty dapagliflozínu C_{max} o 12 % a AUC o 36 % vyššie ako u zdravých osôb v kontrolnej skupine. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné. U osôb so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) boli priemerné hodnoty dapagliflozínu C_{max} o 40 % a AUC o 67 % vyššie ako u zdravých osôb v kontrolnej skupine.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Zvýšenie expozície v závislosti od veku nie je klinicky významné u osôb do 70 rokov. Zvýšenú expozíciu je však možné očakávať kvôli zníženej funkcii obličiek súvisiacej s vekom. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vytvorenie záverov o expozícii u pacientov vo veku > 70 rokov.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika a farmakodynamika (glykozúria) u detí s diabetom mellitus 2. typu vo veku 10 – 17 rokov boli podobné farmakokinetike a farmakodynamike pozorovaným u dospelých s diabetom mellitus 2. typu.

Pohlavie

Priemerná AUC_{ss} dapagliflozínu u žien bola odhadom približne o 22 % vyššia ako u mužov.

Rasová príslušnosť

V systémovej expozícii medzi belochmi, černochoami a aziatmi nie sú klinicky významné rozdiely.

Telesná hmotnosť

Zistilo sa, že expozícia dapagliflozínu sa znižuje so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Preto pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou môžu mať o trochu vyššiu expozíciu a pacienti s vyššou telesnou hmotnosťou o trochu nižšiu expozíciu. Rozdiely v expozícii sa však nepovažujú za klinicky významné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a fertility neodhalili žiadne osobitné

riziko pre ľudí. Dapagliflozín nevyvolal nádory ani u myši ani u potkanov pri žiadnej z dávok hodnotených v rámci dvojročných štúdií karcinogenity.

Reprodukčná a vývojová toxicita

Priame podávanie dapagliflozínu odstaveným mláďatám potkanov a nepriama expozícia v pokročilej brezivosti (v období zodpovedajúcom druhému a tretiemu trimestru gravidity vzhľadom na dozrievanie obličiek u ľudí) a dojčenie sú spojené so zvýšeným výskytom a/alebo závažnosťou dilatácie obličkovej panvičky a dilatácie tubulov u potomstva.

V štúdiu juvenilnej toxicity, v ktorej sa dapagliflozín podával priamo mladým potkanom od 21. do 90. dňa po narodení, sa zaznamenala dilatácia obličkovej panvičky a tubulov pri všetkých hladinách dávok, expozície mláďat pri najnižšej testovanej dávke boli ≥ 15 -násobkom maximálnej odporúčanej dávky u ľudí. Tieto zistenia súviseli so zvýšením hmotnosti obličiek závislým od dávky a s makroskopickým zväčšením obličiek pozorovaným pri všetkých dávkach. Dilatácia obličkovej panvičky a tubulov pozorovaná u mláďat v priebehu približne 1 mesiaca zotavovania sa nezvrátila úplne.

V samostatnej štúdiu prenatalného a postnatalného vývoja sa dapagliflozín podával brezivým samiciam potkanov od gestačného dňa 6 po postnatalný deň 21 a mláďatá boli lieku nepriamo vystavené *in utero* a počas dojčenia. (Vykonala sa satelitná štúdia na stanovenie expozície dapagliflozínu v mlieku a u mláďat). Zistilo sa zvýšený výskyt alebo závažnosť dilatácie obličkovej panvičky u dospelých potomkov liečených samíc, hoci iba pri najvyšších testovaných dávkach (expozície pre samice-matky predstavovali 1 415-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí a pre mláďatá 137-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí). Ďalšia vývojová toxicita bola obmedzená na zníženie telesnej hmotnosti mláďat v závislosti od dávky a pozorovala sa iba pri dávkach ≥ 15 mg/kg/deň (expozícia mláďat ≥ 29 -násobne vyššia ako hodnoty u ľudí pri maximálnych odporúčaných dávkach). Toxicita pre brezivé samice bola zrejme iba pri najvyšších testovaných dávkach a bola obmedzená na prechodné zníženie telesnej hmotnosti a spotrebu potravy pri danej dávke. Hladina, pri ktorej nebol pozorovaný žiadny nežiaduci účinok (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) s ohľadom na vývojovú toxicitu, najnižšia testovaná dávka, súvisí so systémovou expozíciou brezivých samíc mnohonásobnej dávke, ktorá je približne 19-násobkom hodnoty u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke.

V ďalších štúdiách zameraných na embryofetálny vývin potkanov a králikov sa dapagliflozín podával v obdobiach predstavujúcich hlavné obdobia organogenézy u každého z druhov. Pri žiadnej testovanej dávke sa nezistila toxicita pre brezivé samice králikov ani toxicita ovplyvňujúca vývin králikov; najvyššia testovaná dávka súvisí so systémovou expozíciou pri viacnásobnom podávaní približne 1 191-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí. U potkanov dapagliflozín nevykazoval ani embryoletálny ani teratogénny účinok pri expozícii do 1 441-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza

Monohydrát laktózy

Hydroxypropylcelulóza

Krospovidón (typ A)

Mikrokryštalická celulóza (typ 102)

Stearyl-fumarát sodný

Filmový obal

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet, v škatuľke.
Blister (OPA/Al/PVC//Al), kalendárové balenie: 14, 28, 56 alebo 98 filmom obalených tabliet, v škatuľke.

Perforovaný blister s jednotlivými dávkami (OPA/Al/PVC//Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1 alebo 100 x 1 filmom obalená tableta, v škatuľke.

Perforovaný blister s jednotlivými dávkami (OPA/Al/PVC//Al), kalendárové balenie: 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1 alebo 98 x 1 filmom obalená tableta, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne opatrenia na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Dagrafors 5 mg filmom obalené tablety: 18/0120/24-S

Dagrafors 10 mg filmom obalené tablety: 18/0121/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. mája 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).