

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Dapalif  
5 mg  
10 mg  
film tableta  
*dapagliflozin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dapalif 5 mg  
Jedna film tableta sadrži 5 mg dapagliflozina.

Dapalif 10 mg  
Jedna film tableta sadrži 10 mg dapagliflozina.

Za kompletan popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Dapalif 5 mg  
Žute, bikonveksne, okrugle film tablete.

Dapalif 10 mg  
Žute, bikonveksne, okrugle film tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Šećerna bolest tipa 2

Dapalif je indiciran za liječenje odraslih osoba i djece u dobi od 10 i više godina s nedovoljno dobro regulisanom šećernom bolešću tipa 2, kao dodatak dijeti i fizičkoj aktivnosti

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

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

##### Zatajenje srca

Dapalif je indiciran kod odraslih pacijenata za liječenje simptomatskog hroničnog zatajenja srca.

##### Hronična bubrežna bolest

Dapalif je indiciran kod odraslih pacijenata za liječenje hronične bubrežne bolesti.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### Šećerna bolest tipa 2

Preporučena doza je 10 mg dapagliflozina jedanput na dan.

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

##### Zatajenje srca

Preporučena doza je 10 mg dapagliflozina jedanput na dan.

##### Hronična bubrežna bolest

Preporučena doza je 10 mg dapagliflozina jedanput na dan.

#### Posebne populacije pacijenata

##### Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu na osnovu bubrežne funkcije.

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

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

##### Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Kod pacijenata s teškim oštećenjem jetrene funkcije preporučuje se početna doza od 5 mg. Ako se dobro

podnosi, doza se može povećati na 10 mg (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Ne preporučuje se prilagođavati dozu na osnovu dobi.

##### Pedijatrijska populacija

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

Sigurnost i efikasnost dapagliflozina za liječenje zatajenja srca ili za liječenje hronične bubrežne bolesti od djece mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Dapalif se primjenjuje peroralno jednom dnevno u bilo koje doba dana, sa hranom ili bez nje. Tablete se moraju progutati cijele.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

##### Općenito

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

##### Oštećenje bubrežne funkcije

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

Efikasnost dapagliflozina u snižavanju nivoa glukoze ovisi o bubrežnoj funkciji pa je tako smanjen kod pacijenata čiji GFR iznosi < 45 ml/min, dok će kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrega vjerovatno u potpunosti izostati (vidjeti dijelove 4.2, 5.1 i 5.2).

U jednom ispitivanju provedenom kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR < 60 ml/min) neželjena djelovanja u vidu povišenih vrijednosti kreatinina, fosfora i paratiroidnog hormona (PTH) te hipotenzije imao je veći udio pacijenata liječenih dapagliflozinom u poređenju s onima koji su primali placebo.

##### Oštećenje jetrene funkcije

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

### Primjena kod pacijenata kod kojih postoji rizik od deplecije volumena i/ili hipotenzije

Zbog svog mehanizma djelovanja dapagliflozin pojačava diurezu, što može dovesti do blagog sniženja krvnog pritiska, koje je primijećeno u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1). Taj efekat može biti izraženiji kod pacijenata s vrlo visokim koncentracijama glukoze u krvi.

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

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

### Dijabetička ketoacidoza

Kod pacijenata liječenih inhibitorima suprenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium glucose co-transporter 2*, SGLT2), uključujući dapagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući slučajeve opasne po život i smrtne slučajeve. U brojnim slučajevima stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl).

U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od dijabetičke ketoacidoze. Ako se pojave ovi simptomi, potrebno je utvrditi radi li se o ketoacidozi kod pacijenta, neovisno o nivou glukoze u krvi.

Kod pacijenata kod kojih se sumnja na DKA ili kojima se ona dijagnosticira, liječenje dapagliflozinom treba odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti kod pacijenata koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. Kod tih pacijenata preporučuje se praćenje nivoa ketona. Prednost se daje mjerenju nivoa ketona u krvi u odnosu na urin. Liječenje dapagliflozinom može se ponovo započeti kada se nivoi ketona vrate u normalu i stanje pacijenta stabilizira.

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

Pacijenti koji bi mogli biti izloženi većem riziku od DKA uključuju pacijente s niskom rezervom funkcije beta-ćelija (npr. pacijenti sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju nizak nivo C-peptida, pacijenti sa latentnim autoimunim dijabetesom u odrasloj dobi [engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA] ili pacijenti s pankreatitisom u anamnezi), pacijente sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, pacijente kojima su doze inzulina snižene i pacijente s povećanim potrebama za inzulinom zbog akutne bolesti, hirurškog zahvata ili prekomjerne konzumacije alkohola. Kod tih pacijenata SGLT2 inhibitore treba primjenjivati uz oprez.

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

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

### Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

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

Pacijentima je potrebno savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako uoče kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u području genitalija ili perinealnom području, s temperaturom ili malaksalosti. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi

urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se sumnja na Fournierovu gangrenu, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka Dapalif te hitno započeti s liječenjem (uključujući antibiotike i hirurški debridman).

#### Infekcije mokraćnih puteva

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

#### Starije osobe (≥ 65 godina)

Kod starijih pacijenata može postojati povećan rizik od deplecije volumena i veća je vjerojatnoća da se liječe diureticima.

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

#### Zatajenje srca

Iskustvo s primjenom dapagliflozina pri NYHA stupnju IV je ograničeno.

#### Infiltracijska kardiomiopatija

Pacijenti s infiltracijskom kardiomiopatijom nisu se ispitivali.

#### Hronična bubrežna bolest

Nema iskustva s primjenom dapagliflozina za liječenje hronične bubrežne bolesti kod pacijenata bez šećerne bolesti koji nemaju albuminuriju. Pacijenti s albuminurijom mogu ostvariti veću korist od liječenja dapagliflozinom.

#### Amputacije donjih ekstremiteta

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

#### Laboratorijske pretrage urina

Zbog mehanizma djelovanja lijeka, pacijenti koji uzimaju lijek Dapalif će imati pozitivan nalaz testa glukoze u urinu.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija**

#### Farmakodinamičke interakcije

##### Diuretici

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

##### Inzulin i inzulinski sekretagozi

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

#### Farmakokinetičke interakcije

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

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

#### Efekat drugih lijekova na dapagliflozin

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

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

Nakon istovremene primjene dapagliflozina i mefenaminske kiseline (inhibitora UGT1A9) zabilježeno je

povećanje sistemske izloženosti dapagliflozinu od 55%, ali nije bilo klinički značajnog efekta na 24-satno izlučivanje glukoze mokraćom. Ne preporučuje se prilagođavati dozu.

#### Efekat dapagliflozina na druge lijekove

Dapagliflozin može povećati izlučivanje litija putem bubrega, a nivoi litija u krvi mogu se smanjiti.

Koncentraciju litija u serumu potrebno je češće pratiti nakon uvođenja dapagliflozina i promjena doze.

Pacijenta je potrebno uputiti ljekaru koji propisuje litij kako bi se pratila koncentracija litija u serumu.

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

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

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

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih.

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

#### Trudnoća

Nema podataka o primjeni dapagliflozina u trudnica. Istraživanja na pacovima ukazala su na toksičnost za bubrege u razvoju u razdoblju koje odgovara drugom i trećem tromjesečju ljudske trudnoće (vidjeti dio 5.3). Stoga se ne preporučuje primjena dapagliflozina tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće. Kad se utvrdi trudnoća, liječenje dapagliflozinom mora se obustaviti.

#### Dojenje

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

#### Plodnost

Nisu ispitivani efekti dapagliflozina na plodnost kod ljudi. Kod mužjaka i ženki pacova dapagliflozin ni u kojoj ispitivanoj dozi nije imao efekta na plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama**

Dapalif ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

Pacijente treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kod primjene dapagliflozina u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom.

#### 4.8 Neželjena djelovanja Sažetak sigurnosnog profila

##### Šećerna bolest tipa 2

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

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

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

Najčešće prijavljena neželjena djelovanja u svim kliničkim ispitivanjima bila su genitalne infekcije.

##### Zatajenje srca

U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda kod primjene dapagliflozina, provedenom kod pacijenata sa zatajenjem srca i reduciranom ejekcijskom frakcijom (ispitivanje DAPA-HF), 2368 pacijenata bilo je liječeno dapagliflozinom u dozi od 10 mg, dok je njih 2368 primalo placebo tokom medijana izloženosti od 18 mjeseci. Populacija pacijenata uključivala je pacijente sa šećernom bolešću tipa 2 i one bez šećerne bolesti te pacijente kojima je eGFR bio  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda kod primjene dapagliflozina, provedenom kod pacijenata sa zatajenjem srca i ejekcijskom frakcijom lijeve komore  $> 40\%$  (ispitivanje DELIVER), 3126 pacijenata bilo je liječeno dapagliflozinom u dozi od 10 mg, dok je njih 3127 primalo placebo tokom medijana izloženosti od 27 mjeseci. Populacija pacijenata uključivala je pacijente sa šećernom bolešću tipa 2 i one bez šećerne bolesti te pacijente kojima je eGFR bio  $\geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Sveukupan sigurnosni profil dapagliflozina kod pacijenata sa zatajenjem srca odgovarao je poznatom sigurnosnom profilu dapagliflozina.

##### Hronična bubrežna bolest

U ispitivanju bubrežnih ishoda kod primjene dapagliflozina, provedenom kod pacijenata s hroničnom bubrežnom bolešću (DAPA-CKD), 2149 pacijenata bilo je liječeno dapagliflozinom u dozi od 10 mg, dok je njih 2149 primalo placebo tokom medijana izloženosti od 27 mjeseci. Populacija pacijenata uključivala je pacijente sa šećernom bolešću tipa 2 i one bez šećerne bolesti koji su imali eGFR  $\geq 25$  i  $\leq 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> te albuminuriju (omjer albumina i kreatinina u mokraći  $\geq 200$  i  $\leq 5000$  mg/g).

Liječenje se nastavilo ako je eGFR pao na nivoe ispod 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Sveukupni sigurnosni profil dapagliflozina kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću odgovarao je poznatom sigurnosnom profilu dapagliflozina.

##### Tabelarni prikaz neželjenih djelovanja

Sljedeća neželjena djelovanja zabilježena su u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet. Nijedno od njih nije bilo povezano s dozom. Neželjena djelovanja navedena u nastavku razvrstana su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sistema. Učestalost pojavljivanja definisana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tabela 1. Neželjena djelovanja u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima<sup>a</sup> i periodu nakon stavljanja lijeka u promet**

Klasifikacija organskih sistema	Vrlo često	Često*	Manje često**	Rijetko	Vrlo rijetko
<i>Infekcije i infestacije</i>		Vulvovaginitis, balanitis i srodne	Gljivična infekcija**		Nekrotizirajući fasciitis perineuma

		genitalne infekcije <sup>*,b,c</sup> Infekcije mokraćnih puteva <sup>*,b,d</sup>			(Fournierova gangrena) <sup>b,i</sup>
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Hipoglikemija (kad se primjenjuje sa sulfonilurejima ili inzulinom) <sup>b</sup>		Deplecija volumena <sup>b,e</sup> Žed <sup>**</sup>	Dijabetička ketoacidoza (kad se primjenjuje kod šećerne bolesti tipa 2) <sup>b,i,k</sup>	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		Omaglica			
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>			Konstipacija <sup>**</sup> Suha usta <sup>**</sup>		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Osip <sup>j</sup>			Angioedem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		Bol u leđima <sup>*</sup>			
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>		Dizurija Poliurija <sup>*,f</sup>	Nikturija <sup>**</sup>		Tubulointersticijski i nefritis
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			Vulvovaginalni i pruritus <sup>**</sup> Genitalni pruritus <sup>**</sup>		
<i>Pretrage</i>		Povišene vrijednosti hematokriga <sup>g</sup> Smanjen bubrežni klirens kreatinina tokom početnog liječenja <sup>b</sup> Dislipidemija <sup>h</sup>	Povišene vrijednosti kreatinina u krvi tokom početnog liječenja <sup>*,b</sup> Povišene vrijednosti uree u krvi <sup>**</sup> Smanjenje tjelesne težine <sup>**</sup>		

<sup>a</sup> Tabela pokazuje podatke do 24. sedmice liječenja (kratkoročni podaci) neovisno o lijekovima za nužnu regulaciju neregulisane glikemije.

<sup>b</sup> Za dodatne informacije vidjeti odgovarajući odjeljak u nastavku.

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

<sup>d</sup> Infekcije mokraćnog sistema uključuju sljedeće preporučene pojmove, navedene prema redoslijedu učestalosti: infekcija mokraćnog sistema, cistitis, infekcija mokraćnog sistema čiji je uzročnik Escherichia, infekcija mokraćnog i spolnog sistema, pijelonefritis, trigonitis, uretritis, infekcija bubrega i prostatitis.

<sup>e</sup>Deplecija volumena uključuje, naprimjer, unaprijed određene preporučene pojmove: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija.

<sup>f</sup>Poliurija uključuje preporučene pojmove: polakizurija, poliurija, pojačano mokrenje.

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

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

<sup>i</sup>Vidjeti dio 4.4.

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

<sup>k</sup>Prijavljeno u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda provedenom kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 (DECLARE). Učestalost se zasniva na godišnjoj stopi.

<sup>l</sup>Prijavljeno u  $\geq 2\%$  ispitanika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg i  $\geq 1\%$  češće te u najmanje 3 ispitanika više nego kod primjene placeba.

<sup>m</sup>Ocijenjeno od strane ispitivača kao moguće povezano, vjerovatno povezano ili povezano s ispitivanim liječenjem i prijavljeno u  $\geq 0,2\%$  ispitanika i  $\geq 0,1\%$  češće odnosno u najmanje 3 ispitanika više liječenih

dapagliflozinom u dozi od 10 mg, nego kod onih koji su primali placebo.

#### Opis odabranih nuspojava

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

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

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

U ispitivanju DAPA-HF ozbiljan štetan događaj genitalne infekcije nije prijavio nijedan pacijent u grupi liječenoj dapagliflozinom, dok ga je prijavio jedan pacijent u grupi koja je primala placebo. Liječenje je zbog štetnog događaja genitalne infekcije prekinulo 7 (0,3%) pacijenata u grupi liječenoj dapagliflozinom i nijedan u onoj koja je primala placebo. U ispitivanju DELIVER ozbiljan štetan događaj genitalne infekcije prijavio je jedan pacijent ( $< 0,1\%$ ) u svakoj liječenoj grupi. Liječenje su zbog štetnog događaja genitalne infekcije prekinula 3 (0,1%) pacijenta u grupi liječenoj dapagliflozinom i nijedan u onoj koja je primala placebo.

U ispitivanju DAPA-CKD ozbiljni štetni događaji genitalnih infekcija zabilježeni su kod 3 (0,1%) pacijenta u grupi liječenoj dapagliflozinom, a ni kod jednog pacijenta u grupi koja je primala placebo. U grupi liječenoj dapagliflozinom su kod 3 (0,1%) pacijenta zabilježeni štetni događaji genitalnih infekcija koji su doveli do prekida liječenja, dok u placebo grupi takvi slučajevi nisu zabilježeni. Kod pacijenata bez šećerne bolesti nije bilo prijavljenih slučajeva ozbiljnih štetnih događaja genitalnih infekcija kao ni štetnih događaja genitalnih infekcija koji su doveli do prekida liječenja.

##### *Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)*

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

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

#### Hipoglikemija

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

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

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

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

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

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

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

U ispitivanju DAPA-CKD epizode jake hipoglikemije prijavljene su kod 14 (0,7%) pacijenata u grupi liječenoj dapagliflozinom te 28 (1,3%) pacijenata u grupi koja je primala placebo, a primijećene su samo kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2.

#### Deplecija volumena

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

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

U ispitivanju DECLARE broj pacijenata s događajima koji su ukazivali na depleciju volumena bio je ujednačen među liječenim grupama: 213 (2,5%) u grupi liječenoj dapagliflozinom te 207 (2,4%) u onoj koja je primala placebo. Ozbiljni štetni događaji prijavljeni su kod 81 (0,9%) pacijenta liječenog dapagliflozinom te 70 (0,8%) onih koji su primali placebo. Među liječenim su grupama događaji u načelu bili ujednačeni u podgrupama prema dobi, primjeni diuretika, krvnom pritisku i primjeni inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)/blokatora receptora angiotenzina II tipa 1. Među

pacijentima koji su na početku ispitivanja imali eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zabilježeno je 19 ozbiljnih štetnih događaja koji su ukazivali na depleciju volumena u grupi liječenoj dapagliflozinom te 13 događaja u grupi koja je primala placebo.

U ispitivanju DAPA-HF broj pacijenata s događajima koji su ukazivali na depleciju volumena iznosio je 170 (7,2%) u grupi liječenoj dapagliflozinom te 153 (6,5%) u onoj koja je primala placebo. Ozbiljni događaji sa simptomima koji ukazuju na depleciju volumena zabilježeni su kod manjeg broja pacijenata u grupi liječenoj dapagliflozinom (23 [1,0%]) u odnosu na grupu koja je primala placebo (38 [1,6%]). Rezultati su bili slični neovisno o prisutnosti šećerne bolesti na početku ispitivanja i početnom eGFR-u. U ispitivanju DELIVER broj pacijenata s ozbiljnim događajima sa simptomima koji ukazuju na depleciju volumena iznosio je 35 (1,1%) u grupi liječenoj dapagliflozinom te 31 (1,0%) u onoj koja je primala placebo.

U ispitivanju DAPA-CKD broj pacijenata s događajima koji su ukazivali na depleciju volumena iznosio je 120 (5,6%) u grupi liječenoj dapagliflozinom te 84 (3,9%) u onoj koja je primala placebo. Ozbiljni događaji sa simptomima koji ukazuju na depleciju volumena zabilježeni su kod 16 (0,7%) pacijenata u grupi liječenoj dapagliflozinom te 15 (0,7%) u onoj koja je primala placebo.

#### Dijabetička ketoacidoza kod šećerne bolesti tipa 2

U ispitivanju DECLARE, u kojem je medijan izloženosti lijeku iznosio 48 mjeseci, slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA) prijavljeni su kod 27 pacijenata liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg te 12 pacijenata koji su primali placebo. Ti su događaji bili ravnomjerno raspoređeni tokom cijelog razdoblja ispitivanja. Od 27 pacijenata u grupi liječenoj dapagliflozinom kod kojih je zabilježen DKA, njih 22 su u trenutku nastupa događaja istovremeno primala inzulinsku terapiju. Precipitirajući faktori za razvoj DKA bili su u skladu s očekivanjima za populaciju pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dio 4.4).

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

U ispitivanju DAPA-CKD slučajevi DKA nisu prijavljeni ni kod jednog pacijenta u grupi liječenoj dapagliflozinom u odnosu na 2 pacijenta sa šećernom bolešću tipa 2 u grupi koja je primala placebo.

#### Infekcije mokraćnih puteva

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

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

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

U ispitivanju DAPA-CKD broj pacijenata s ozbiljnim štetnim događajima infekcije mokraćnih puteva iznosio je 29 (1,3%) u grupi liječenoj dapagliflozinom te 18 (0,8%) u onoj koja je primala placebo. U grupi liječenoj dapagliflozinom bilo je 8 (0,4%) pacijenata s infekcijom mokraćnih puteva kao štetnim događajem koji je doveo do prekida liječenja, dok su u grupi koja je primala placebo bila 3 (0,1%) takva pacijenta. Broj pacijenata bez šećerne bolesti koji su prijavili ozbiljne štetne događaje infekcije

mokraćnih puteva ili štetne događaje infekcije mokraćnih puteva koji su doveli do prekida liječenja bio je sličan u objema liječenim grupama (6 [0,9%] naspram 4 [0,6%] za ozbiljne štetne događaje odnosno 1 [0,1%] naspram 0 za štetne događaje koji su doveli do prekida liječenja u grupi liječenoj dapagliflozinom u odnosu na onu koja je primala placebo).

#### Povišen nivo kreatinina

Nuspojave povezane s povišenim nivoom kreatinina su grupisane (npr. smanjen bubrežni klirens kreatinina, oštećenje bubrežne funkcije, povišenje nivoa kreatinina u krvi i smanjena brzina glomerularne filtracije). Prema objedinjenim sigurnosnim podacima iz 13 ispitivanja, ovako grupisane reakcije prijavljene su kod 3,2% pacijenata koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg te 1,8% pacijenata koji su primali placebo. Kod pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom ili blagim oštećenjem bubrega (početni eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ovako grupisane reakcije prijavljene su kod 1,3% pacijenata koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg te 0,8% pacijenata koji su primali placebo. Te su reakcije bile češće kod pacijenata čiji je početni eGFR iznosio  $\geq 30$  i  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,5% pacijenata koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg naspram 9,3% onih koji su primali placebo).

Daljnja ocjena pacijenata koji su imali štetne događaje povezane s bubrežima pokazala je da su se kod većine njih nivoi kreatinina u serumu promijenili za  $\leq 44$  mikromola/l ( $\leq 0,5$  mg/dl) u odnosu na početne vrijednosti. Porast nivoa kreatinina bio je općenito prolazan tokom kontinuiranog liječenja ili reverzibilan nakon prekida liječenja.

U ispitivanju DECLARE, koje je uključivalo starije pacijente i pacijente s oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR manji od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), eGFR se u obje liječene grupe smanjivao tokom vremena. Nakon godinu dana, srednja vrijednost eGFR-a bila je nešto niža, a nakon 4 godine nešto viša u grupi liječenoj dapagliflozinom u odnosu na onu koja je primala placebo.

U ispitivanjima DAPA-HF i DELIVER je i u grupi liječenoj dapagliflozinom i u onoj koja je primala placebo zabilježeno smanjenje eGFR-a tokom vremena. U ispitivanju DAPA-HF početno smanjenje srednje vrijednosti eGFR-a iznosilo je -4,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u grupi liječenoj dapagliflozinom te -1,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u grupi koja je primala placebo. Promjena eGFR-a od početka ispitivanja do 20. mjeseca bila je slična u obje liječene skupine: -5,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> uz dapagliflozin te -4,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> uz placebo. U ispitivanju DELIVER smanjenje srednje vrijednosti eGFR-a nakon jednog mjeseca iznosilo je -3,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u grupi liječenoj dapagliflozinom te -0,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u grupi koja je primala placebo. Promjena eGFR-a od početka ispitivanja do 24. mjeseca bila je slična u obje liječene skupine: -4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u grupi liječenoj dapagliflozinom te -3,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u onoj koja je primala placebo.

U ispitivanju DAPA-CKD smanjenje eGFR-a tokom vremena zabilježeno je i u grupi liječenoj dapagliflozinom i u onoj koja je primala placebo. Početno (14. dan) smanjenje srednje vrijednosti eGFR-a iznosilo je -4,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u grupi koja je primala placebo. Promjena eGFR-a od početka ispitivanja do 28. mjeseca iznosila je -7,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u grupi liječenoj dapagliflozinom te -8,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u onoj koja je primala placebo.

#### Pedijatrijska populacija

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

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili putem elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9 Predoziranje

Dapagliflozin nije imao toksičnih efekata kod zdravih ispitanika kod primjene jednokratnih peroralnih doza do 500 mg (50 puta više od maksimalne dopuštene doze kod ljudi). Kod tih se ispitanika glukoza u urinu mogla utvrditi tokom razdoblja koje je ovisilo o dozi (najmanje 5 dana za dozu od 500 mg), ali nisu prijavljene dehidracija, hipotenzija ni neravnoteža elektrolita, kao ni klinički značajan efekat na QTc-interval. Incidencija hipoglikemije bila je slična kao kod primjene placeba. U kliničkim ispitivanjima u kojima su kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 tokom 2 sedmice primjenjivane doze do 100 mg jednom na dan (10 puta više od preporučene doze kod ljudi) incidencija hipoglikemije bila je nešto viša nego kod ispitanika koji su primali placebo i nije bila povezana s dozom. Stope štetnih događaja, uključujući dehidraciju i hipotenziju, bile su podjednake kao kod ispitanika koji su primali placebo, a nisu primijećene klinički značajne promjene laboratorijskih parametara povezane s dozom, uključujući vrijednosti elektrolita u serumu i biohemijske pokazatelje bubrežne funkcije.

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, inhibitori suprenosnika natrija-glukoze 2 (SGLT2), ATC kod: A10BK01

#### Mehanizam djelovanja

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

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

Dapagliflozin poboljšava nivo glukoze u plazmi i natašte i postprandijalno smanjujući reapsorpciju glukoze u bubrežima, što dovodi do izlučivanja glukoze urinom. To je izlučivanje glukoze (glikozurički učinak) vidljivo nakon prve doze, kontinuirano traje tokom 24-satnog doznog intervala i održava se za cijelog trajanja liječenja. Količina glukoze koja se ovim mehanizmom izluči putem bubrega ovisi o koncentraciji glukoze u krvi i brzini glomerularne filtracije (GFR). Stoga nije izgledno da će kod ispitanika s normalnim nivoom glukoze u krvi dapagliflozin uzrokovati hipoglikemiju.

Dapagliflozin ne ometa normalnu endogenu proizvodnju glukoze kao odgovor na hipoglikemiju. Dapagliflozin djeluje neovisno o lučenju inzulina i djelovanju inzulina. U kliničkim ispitivanjima dapagliflozina primijećeno je poboljšanje procjene modela homeostaze za funkciju beta-ćelija (HOMA beta-stanica).

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

#### Farmakodinamički učinci

Kod zdravih ispitanika i pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 je nakon primjene dapagliflozina primijećeno povećanje količine glukoze izlučene urinom. Kod ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su tokom 12 sedmica primali dozu dapagliflozina od 10 mg na dan u urin je izlučeno otprilike 70 g glukoze na dan (što odgovara 280 kcal/dan). Znakovi održanog izlučivanja glukoze primijećeni su kod ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su primali dozu dapagliflozina od 10 mg na dan u trajanju do 2 godine. Ovo izlučivanje glukoze mokraćom potaknuto dapagliflozinom dovodi i do osmotske diureze i povećanja volumena urina kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2. Povećanje volumena urina kod ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg održalo se do 12. sedmice, a volumen se povećao na približno 375 ml/dan. Povećanje volumena mokraće povezano je s blagim i prolaznim povećanjem izlučivanja natrija urinom koje nije bilo udruženo s promjenama koncentracije natrija u serumu.

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

### Klinička efikasnost i sigurnost Šećerna bolest tipa 2

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

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

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

### Regulacija glikemije Monoterapija

Provedeno je dvostruko slijepo, placebo kontrolisano ispitivanje u trajanju od 24 sedmice (s dodatnim razdobljem nastavka) kako bi se utvrdila efikasnost i sigurnost monoterapije lijekom dapagliflozin kod ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 kod kojih glikemija nije bila dovoljno dobro regulisana. Liječenje dapagliflozinom jednom dnevno rezultiralo je statistički značajnim ( $p < 0,0001$ ) sniženjem HbA1c u poređenju s placebo (Tabela 2).

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

**Tabela 2. Rezultati placebo kontrolisanog ispitivanja dapagliflozina kao monoterapije nakon 24 sedmice (LOCF<sup>a</sup>)**

	Monoterapija	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N <sup>b</sup>	70	75
HbA1C (%)		
Početna vrijednost (srednja)	8,01	7,79
Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>	-0,89	-0,23
Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup>	-0,66*	

(95% CI)	(-0,96; -0,36)	
<b>Ispitanici (%) kod kojih je postignut:</b>		
<b>HbA1C &lt; 7%</b>		
Prilagođeno za početnu vrijednost	50,8 <sup>§</sup>	31,6
<b>Tjelesna težina (kg)</b>		
Početna vrijednost (srednja)	94,13	88,77
Promjena početne vrijednosti <sup>c</sup>	-3,16	-2,19
Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup>	-0,97	
(95% CI)	(-2,20; 0,25)	

<sup>a</sup>LOCF: Prenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (prije primjene terapije za neophodnu regulaciju neregulirane glikemije kod ispitanika kojima je ona primijenjena) (*Last observation carried forward*)

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

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

<sup>\*</sup>p-vrijednost < 0,0001 naspram placeba

<sup>§</sup>Nije procijenjena statistička značajnost zbog postupka sekvencijalnog testiranja za sekundarne mjere ishoda.

#### *Dodatna terapija (kombinovano liječenje)*

U 52-sedmičnom ispitivanju neinferiornosti, kontrolisanom aktivnim lijekom (s nastavcima od 52, odnosno 104 sedmice), dapagliflozin se ocjenjivao pridodan metforminu u poređenju sa sulfonilurejom pridodanom metforminu kod pacijenata kod kojih glikemija nije bila dovoljno dobro regulisana (HbA1c > 6,5% i ≤ 10%). Rezultati su pokazali podjednako prosječno smanjenje HbA1c u odnosu na početnu vrijednost do 52. sedmice u poređenju s glipizidom, čime je dokazana neinferiornost (Tabela 3). U 104. sedmici, prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost HbA1c je bila -0,32% za dapagliflozin i -0,14% za glipizid. U 208. sedmici, prilagođena srednja promjena vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost iznosila je -0,10% za dapagliflozin te 0,20% za glipizid. Barem jednu epizodu hipoglikemije imao je značajno manji udio ispitanika u grupi liječenoj dapagliflozinom (3,5% tokom 52 sedmice, 4,3% tokom 104 sedmice i 5,0% tokom 208 sedmica), nego u grupi koja je primala glipizid (40,8% tokom 52 sedmice, 47% tokom 104 sedmice i 50,0% tokom 208 sedmica). Udio ispitanika koji su ostali u ispitivanju u 104. i 208. sedmici je bio 56,2% odnosno 39,7% u grupi liječenoj dapagliflozinom i 50,0% odnosno 34,6% u grupi liječenoj glipizidom.

**Tabela 3. Rezultati ispitivanja kontrolisanog aktivnim lijekom u kojem su se upoređivali dapagliflozin i glipizid pridodani metforminu nakon 52 sedmice (LOCF<sup>a</sup>)**

Parametar	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
<b>N<sup>b</sup></b>	400	401
<b>HbA1C (%)</b>		
Početna vrijednost (srednja)	7,69	7,74
Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Razlika u odnosu na glipizid + metformin <sup>c</sup>	0,00 <sup>d</sup>	
(95% CI)	(-0,11; 0,11)	
<b>Tjelesna težina (kg)</b>		
Početna vrijednost (srednja)	88,44	87,60
Promjena početne vrijednosti <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Razlika u odnosu na glipizid + metformin <sup>c</sup>	-4,65 <sup>*</sup>	
(95% CI)	(-5,14; -4,17)	

<sup>a</sup>LOCF: Prenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (*Last observation carried forward*)

<sup>b</sup>Randomizirani i liječeni ispitanici kod kojih je izmjerena efikasnost na početku liječenja i barem jednom nakon početka liječenja

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

<sup>d</sup>Neinferiornost u odnosu na glipizid + metformin

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

Dapagliflozin pridodan liječenju metforminom, glimepiridom, metforminom i sulfonilurejom, sitagliptinom (sa ili bez metformina) ili inzulinom doveo je do statistički značajnog sniženja HbA1c u 24 sedmice u poređenju sa ispitanicima koji su primali placebo (p < 0,0001; Tablice 4, 5 i 6). Sniženja HbA1c primijećena u 24. sedmici održala su se u ispitivanjima lijeka kao dodatka u kombinovanom

liječenju (glimepiridom i inzulinom) tokom 48 sedmica (glimepirid) te do 104. sedmice (inzulin). U 48. sedmici, kada su bili dodani sitagliptinu (sa ili bez metformina), prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost za dapagliflozin 10 mg je bila -0,30%, a za placebo 0,38%.

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

**Tabela 4. Rezultati placebom kontrolisanih ispitivanja dapagliflozina kao dodatka u kombinovanom liječenju metforminom, ili sitagliptinom (sa ili bez metformina) u trajanju od 24 sedmice (LOCF<sup>a</sup>)**

	Dodatak kombinovanom liječenju			
	Metformin <sup>1</sup>		DDP-4 inhibitor (sitagliptin <sup>2</sup> ) ± metformin <sup>1</sup>	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	135	137	223	224
<b>HbA1c (%)</b>				
Početna vrijednost (srednja)	7,92	8,11	7,90	7,97
Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
<b>Ispitanici (%) kod kojih je: HbA1C &lt; 7 %</b>				
Prilagođeno za početnu vrijednost	40,6**	25,9		
<b>Tjelesna težina (kg)</b>				
Početna vrijednost (srednja)	86,28	87,74	91,02	89,23
Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup> (95% CI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

<sup>1</sup>Metformin ≥ 1500 mg/dan;

<sup>2</sup>sitagliptin 100 mg/dan

<sup>a</sup>LOCF: Prenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (prije primjene terapije za nužnu regulaciju neregulisane glikemije kod ispitanika kojima je ona primijenjena) (*Last observation carried forward*)

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

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

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

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

**Tabela 5. Rezultati placebom kontrolisanog ispitivanja dapagliflozina u kombinaciji sa sulfonilurejom (glimepiridom) ili metforminom i sulfonilureom u trajanju od 24 sedmice**

	Dodatak u kombinovanom liječenju			
	Sulfonilurea (glimepirid <sup>1</sup> )		Sulfonilurea + metformin <sup>2</sup>	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
<b>N<sup>a</sup></b>	151	145	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>				
Početna vrijednost (srednja)	8,07	8,15	8,08	8,24
Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-0,68* (-0,86, -0,51)		-0,69* (-0,89, -0,49)	
<b>Ispitanici (%) kod kojih je: HbA1C &lt; 7 % (LOCF)<sup>d</sup></b>				
Prilagođeno za početnu vrijednost	31,7*	13,0	31,8*	11,1
<b>Tjelesna težina (kg) (LOCF)<sup>d</sup></b>				
Početna vrijednost (srednja)	80,56	80,94	88,57	90,07
Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup> (95% CI)	-1,54* (-2,17, -0,92)		-2,07* (-2,79; -1,35)	

<sup>1</sup>glimepirid 4 mg/dan;

<sup>2</sup>Metformin (s trenutnim ili produženim oslobađanjem) ≥ 1500 mg/dan plus maksimalna podnošljiva doza sulfoniluree, koja mora iznositi barem pola maksimalne doze, najmanje 8 sedmica prije uključivanja u studiju.

<sup>a</sup>Randomizirani i liječeni pacijenti kod kojih je mjerena učinkovitost pri početnoj vrijednosti te barem još jednom nakon početne vrijednosti.

<sup>b</sup>Kolone 1 i 2, HbA1c je analiziran koristeći LOCF (vidjeti opasku pod d); kolone 3i 4, HbA1c je analiziran koristeći LRM (vidjeti opasku e)

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

<sup>d</sup>LOCF: Prenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (prije primjene terapije za nužnu regulaciju neregulisane glikemije kod ispitanika kojima je ona primijenjena) (*Last observation carried forward*)

<sup>e</sup>LRD: Longitudinalna analiza ponovljenih mjerenja (*Longitudinal repeated measures analysis*)

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

**Tabela 6. Rezultati placebom kontrolisanog ispitivanja dapagliflozina u kombinaciji sa inzulinom (samostalno ili s peroralnim lijekovima za snižavanje nivoa glukoze) nakon 24 sedmice (LOCF<sup>a</sup>)**

Parametar	Dapagliflozin 10 mg + inzulin	Placebo + inzulin
	± oralni lijekovi za snižavanje nivoa glukoze <sup>2</sup>	± oralni lijekovi za snižavanje nivoa glukoze <sup>2</sup>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1C (%)</b>		
Početna vrijednost (srednja)	8,85	8,46
Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Razlika u odnosu placebo <sup>c</sup>	-0,60*	

(95% CI)	(-0,74; -0,45)	
<b>Tjelesna težina (kg)</b>		
Početna vrijednost (srednja)	94,63	94,21
Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup>	-1,68*	
(95% CI)	(-2,19; -1,18)	
<b>Srednja dnevna doza inzulina (IU)<sup>1</sup></b>		
Početna vrijednost (srednja)	77,96	73,96
Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup>	-6,23*	
(95% CI)	(-8,84; -3,63)	
Ispitanici sa smanjenjem srednje dnevne doze inzulina od najmanje 10% (%)	19,7**	11,0

<sup>a</sup>LOCF: Prenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (prije ili na dan prvog povećanja doze inzulina, ako je potrebno) (*Last observation carried forward*)

<sup>b</sup>Svi randomizirani pacijenti koji su tokom kratkoročnog dvostruko slijepog perioda uzeli barem jednu dozu ispitivanog lijeka u dvostruko slijepom ispitivanju

<sup>c</sup>Srednja vrijednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost i prisutnost peroralnih lijekova za snižavanje nivoa glukoze

\*p-vrijednost < 0,0001 u odnosu na placebo + inzulini ± peroralni lijek za snižavanje nivoa glukoze

\*\*p-vrijednost < 0,05 u odnosu na placebo + inzulini ± peroralni lijek za snižavanje nivoa glukoze

<sup>1</sup>Povećanje doze inzulina (uključujući kratkodjelujući, srednjedugodjelujući i bazalni inzulini) bilo je dopušteno samo ako su ispitanici zadovoljili unaprijed utvrđene kriterije za FPG (glukoza u plazmi natašte)

<sup>2</sup>Pedeset posto ispitanika je na početku liječenja primalo inzulini; 50 % ih je uz inzulini primalo 1 ili 2 oralna lijeka za snižavanje nivoa glukoze: u potonjoj je grupi 80% ispitanika primalo samo metformin, 12 % metformin i sulfonilureu, a ostali su primali druge oralne lijekove za snižavanje nivoa glukoze.

*U kombinaciji sa metforminom kod pacijenata koji prethodno nisu bili liječeni*

Ukupno 1236 pacijenata a sa šećernom bolesti tipa 2 koja nije dovoljno dobro kontrolisana (HbA1c ≥ 7,5% i ≤ 12%) i koji prethodno nisu bili liječeni, učestvovalo je u dva ispitivanja kontrolisana aktivnim lijekom u trajanju od 24 sedmice kako bi se ocijenila učinkovitost i sigurnost dapagliflozina (5 mg ili 10 mg) u kombinaciji s metforminom kod pacijenata koji prethodno nisu bili liječeni u poređenju sa terapijom s pojedinačnim komponentama.

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

**Tabela 7. Rezultati nakon 24 sedmice (LOCF<sup>a</sup>) u aktivnim lijekom kontrolisanom ispitivanju kombinovanog liječenja dapagliflozina i metforminom kod pacijenata koji prethodno nisu bili liječeni**

Parametar	Dapagliflozin 10 mg +		
	metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
<b>N<sup>b</sup></b>	211 <sup>b</sup>	219 <sup>b</sup>	208 <sup>b</sup>
<b>HbA1c (%)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	9,10	9,03	9,03
Promjena od početne vrijednosti <sup>c</sup>	-1,98	-1,45	-1,44
Razlika u odnosu na dapagliflozin <sup>c</sup>	-0,53*		
(95% CI)	(-0,74; -0,32)		
Razlika u odnosu na metformin <sup>c</sup>	-0,54*	-0,01	
(95% CI)	(-0,75; -0,33)		(-0,22; 0,20)

<sup>a</sup>LOCF: Prenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (prije primjene terapije za hitnu regulaciju glikemije kod ispitanika kojima je primijenjena takva terapija) (*Last observation carried forward*)

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

<sup>c</sup>Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

\*p-vrijednost < 0,0001.

#### *Kombinovano liječenje sa eksenatidom s produženim oslobađanjem*

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

Kombinovano liječenje u grupi sa dapagliflozinom od 10 mg i eksenatidom sa produženim oslobađanjem pokazalo je superiorno smanjenje HbA1c od početne vrijednosti u poređenju sa samim dapagliflozinom i samim eksenatidom s produženim oslobađanjem (tablica 8).

**Tabela 8. Rezultati 28-sedmičnog ispitivanja dapagliflozina i eksenatida sa produženim oslobađanjem u poređenju sa samim dapagliflozinom i samim eksenatidom s produženim oslobađanjem, u kombinaciji sa metforminom (analiza podataka pacijenata s namjerom liječenja)**

Parametar	Dapagliflozin 10 mg jednom dnevno + Eksenatid s produženim oslobađanjem 2 mg jednom sedmično	Dapagliflozin 10 mg jednom dnevno + placebo jednom sedmično	Eksenatid s produženim oslobađanjem 2 mg jednom sedmično + placebo jednom dnevno
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>230</b>	<b>227</b>
<b>HbA1c (%)</b>			
Početna vrijednost (srednja)	9,29	9,25	9,26
Promjena od početne vrijednosti <sup>a</sup>	-1,98	-1,39	-1,60
Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačnog lijeka u promjeni od početne vrijednosti (95% CI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
<b>Ispitanici (%) kod kojih je postignut HbA1c &lt; 7 %</b>	<b>44,7</b>	<b>19,1</b>	<b>26,9</b>
<b>Tjelesna težina (kg)</b>			
Početna vrijednost (srednja)	92,13	90,87	89,12
Promjena od početne vrijednosti <sup>a</sup>	-3,55	-2,22	-1,56
Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačnog lijeka u promjeni od početne vrijednosti (95% CI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

N=broj pacijenata, CI= interval pouzdanosti.

<sup>a</sup>Prilagođena srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *Least Squares Means*) i razlika među liječenim grupama u promjeni od početnih vrijednosti u 28. sedmici dobiveni su koristeći mješoviti model sa ponovljenim mjerenjima (engl. *mixed model with repeated measures*), uključujući liječenje, regiju, početni HbA1c stratum (< 9,0% ili  $\geq$  9,0%), sedmicu, i interakciju liječenja po sedmicama kao fiksne faktore i početnu vrijednost kao kovarijantu.

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

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

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

### Glukoza u plazmi natašte

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

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

U posebnom ispitivanju kod pacijenata sa šećernom bolešću koji su imali eGFR  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, liječenje dapagliflozinom pokazalo je smanjenje nivoa glukoze u plazmi natašte u sedmici 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) u poređenju sa -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) kod pacijenata koji su primili placebo ( $p = 0,001$ ).

### Vrijednosti glukoze postprandijalno

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

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

Kombinovano liječenje dapagliflozinom od 10 mg i eksenatidom s produženim oslobađanjem rezultiralo je značajno većim smanjenjem nivoa glukoze 2 sata nakon obroka u 28. sedmici u poređenju s jednim i drugim lijekom posebno.

### Tjelesna težina

Dapagliflozin u dozi od 10 mg kao dodatak liječenju metforminom, glimepiridom, metforminom i sulfonilureom, sitagliptinom (sa ili bez metformina) ili inzulinom doveo je do statistički značajnog smanjenja tjelesne težine u 24 sedmice ( $p < 0,0001$ , Tabele 4 i 5). Ovi efekti su održani u dugoročnim ispitivanjima. U 48. sedmici, razlika za dapagliflozin kao dodatak sitagliptinu (sa ili bez metformina) u poređenju sa placebom je bila -2,22 kg. U 102. sedmici, razlika za dapagliflozin kao dodatak sitagliptinu (sa ili bez metformina) u poređenju sa placebom je bila -2,14 kg, dok je razlika za dapagliflozin kao dodatak inzulinu u poređenju sa placebom bila -2,88 kg.

Kao dodatak terapiji metforminu u ispitivanju neinferiornosti kontrolisanom aktivnim lijekom, dapagliflozin je u poređenju s glipizidom doveo do statistički značajnog smanjenja tjelesne težine od -4,65 kg u 52. sedmici ( $p < 0,0001$ , Tabela 3) koja je održana u 104. i 208. sedmici (-5,06 kg odnosno -4,38 kg).

Kombinacija dapagliflozina od 10 mg i eksenatida sa produženim oslobađanjem pokazala je značajno veće smanjenje tjelesne težine u poređenju s jednim i drugim lijekom posebno (Tabela 8.).

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

### Krvni tlak

U unaprijed određenoj analizi objedinjenih podataka iz 13 placebom kontrolisanih ispitivanja, u 24. sedmici se kao posljedica primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg sistolički krvni pritisak u odnosu na početnu vrijednost promijenio za -3,7 mmHg, a dijastolički za -1,8 mmHg, dok je kod primjene placeba

ta promjena iznosila -0,5 mmHg za sistolički i -0,5 mmHg za dijastolički krvni pritisak. Slična smanjenja primijećena su do 104. sedmice.

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

U dva 12-sedmična, placebo kontrolisana ispitivanja ukupno su 1062 pacijenta s nedovoljno dobro regulisanom šećernom bolešću tipa 2 i hipertenzijom (unatoč postojećoj stabilnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzinskih receptora u jednom ispitivanju, odnosno ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzinskih receptora uz još jedan dodatni antihipertenziv u drugom ispitivanju) liječena

dapagliflozinom u dozi od 10 mg ili placebo. U 12. sedmici u oba ispitivanja, dapagliflozin u dozi od 10 mg plus uobičajena antidijabetička terapija doveli su do poboljšanja vrijednosti HbA1c za prosječno 3,1 te snizili za placebo korigovan sistolički krvni pritisak za prosječno 4,3 mmHg.

U posebnom ispitivanju kod pacijenata sa šećernom bolešću koji su imali eGFR  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, liječenje dapagliflozinom pokazalo je smanjenje krvnog pritiska u sjedećem položaju u sedmici 24: -4,8 mmHg u poređenju sa -1,7 mmHg kod pacijenata koji su primili placebo ( $p < 0,05$ ).

Regulacija glikemije kod pacijenata s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije KBB stadija 3A (eGFR  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Djelotvornost dapagliflozina ispitana je u posebnom ispitivanju kod pacijenata sa šećernom bolešću koji su imali eGFR  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sa nedovoljnom regulacijom glikemije uz standardnu terapiju. Liječenje sa dapagliflozinom dovelo je do smanjenja nivoa HbA1c i tjelesne težine u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (Tabela 9).

**Tabela 9. Rezultati nakon 24. sedmice u placebo kontrolisanom ispitivanju kod pacijenata sa ššećernom bolešću koji su imali eGFR  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>**

N <sup>b</sup>	Dapagliflozin <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>
	10 mg	161
<b>HbA1C (%)</b>		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,35	8,03
Promjena od početne vrijednosti <sup>b</sup>	-0,37	-0,03
Razlika u odnosu placebo <sup>b</sup>	-0,34*	
(95% interval pouzdanosti [CI])	(-0,53, -0,15)	
<b>Tjelesna težina (kg)</b>		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	92,51	88,30
Postotak promjene od početne vrijednosti <sup>c</sup>	-3,42	-2,02
Razlika u postotku promjene u odnosu na placebo <sup>c</sup>	-1,43*	
(95% interval pouzdanosti [CI])	(-2,15; -0,69)	

<sup>a</sup> Metformin ili metforminhlorid bili su dio uobičajene terapije kod 69,4% odnosno 64,0% pacijenata u grupi liječenoj dapagliflozinom odnosno grupi koja je primala placebo.

<sup>b</sup> Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost.

<sup>c</sup> Izvedeno iz vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata prilagođene za početnu vrijednost

\*  $p < 0,001$

#### Pacijenti s početnom HbA1c $\geq 9\%$

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

#### Kardiovaskularni i bubrežni ishodi

Ispitivanje DECLARE (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) bilo je međunarodno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolisano kliničko ispitivanje provedeno kako bi se utvrdio efekat dapagliflozina u poređenju s placebo na kardiovaskularne ishode kada se

primjenjuju kao dodatak trenutnoj osnovnoj terapiji. Svi su pacijenti imali šećernu bolest tipa 2 i najmanje dva dodatna faktora kardiovaskularnog rizika (dob  $\geq$  55 godina kod muškaraca ili  $\geq$  60 godina kod žena te jedan ili više od sljedećih faktora: dislipidemija, hipertenzija ili trenutna konzumacija duhana) ili utvrđenu kardiovaskularnu bolest.

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

Srednja vrijednost dobi ispitivane populacije iznosila je 63,9 godina, a 37,4% pacijenata bilo je ženskog spola. Ukupno je 22,4% pacijenata imalo šećernu bolest  $\leq$  5 godina, a srednje trajanje šećerne bolesti bilo je 11,9 godina. Srednja vrijednost HbA1c iznosila je 8,3%, a srednja vrijednost ITM-a 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

Na početku ispitivanja 10,0% pacijenata imalo je zatajenje srca u anamnezi. Srednja vrijednost eGFR-a iznosila je 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 7,4% pacijenata imalo je eGFR  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a njih 30,3% imalo je mikroalbuminuriju ili makroalbuminuriju (omjer albumina i kreatinina u mokraći  $\geq$  30 i  $\leq$  300 mg/g odnosno  $>$  300 mg/g).

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

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

#### *Veliki kardiovaskularni štetni događaji*

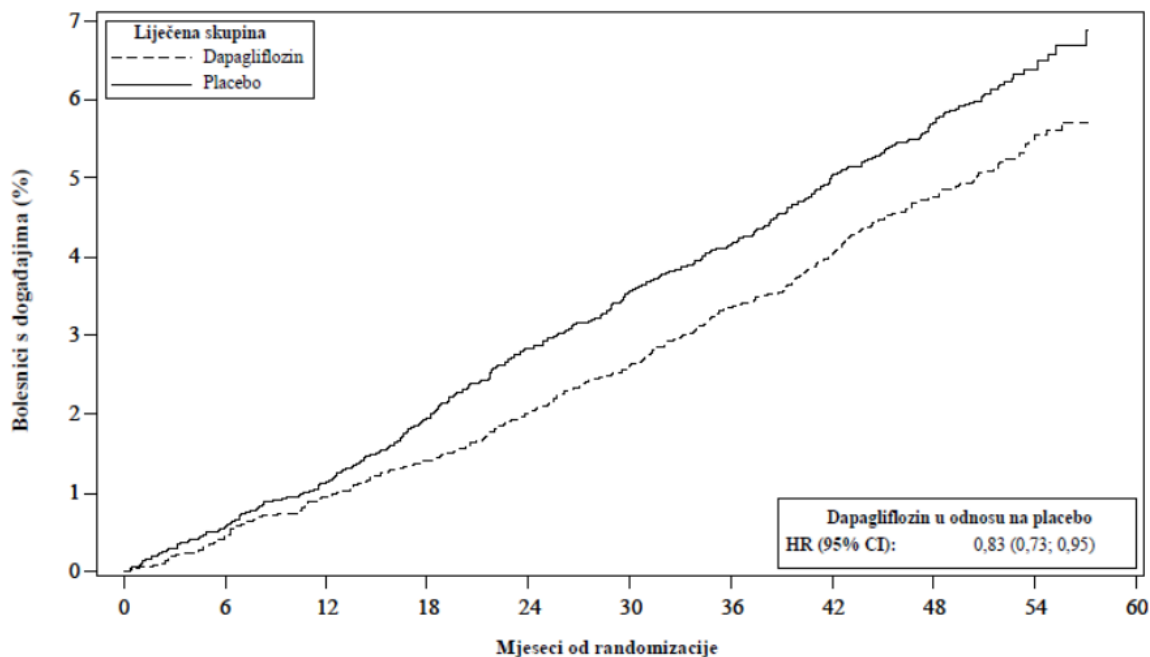
Dapagliflozin u dozi od 10 mg pokazao se neinferiornim placebo s obzirom na objedinjenu mjeru ishoda koja je uključivala smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda ili ishemijski moždani udar (jednostrani  $p <$  0,001).

#### *Zatajenje srca ili smrt zbog kardiovaskularnog uzroka*

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

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

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



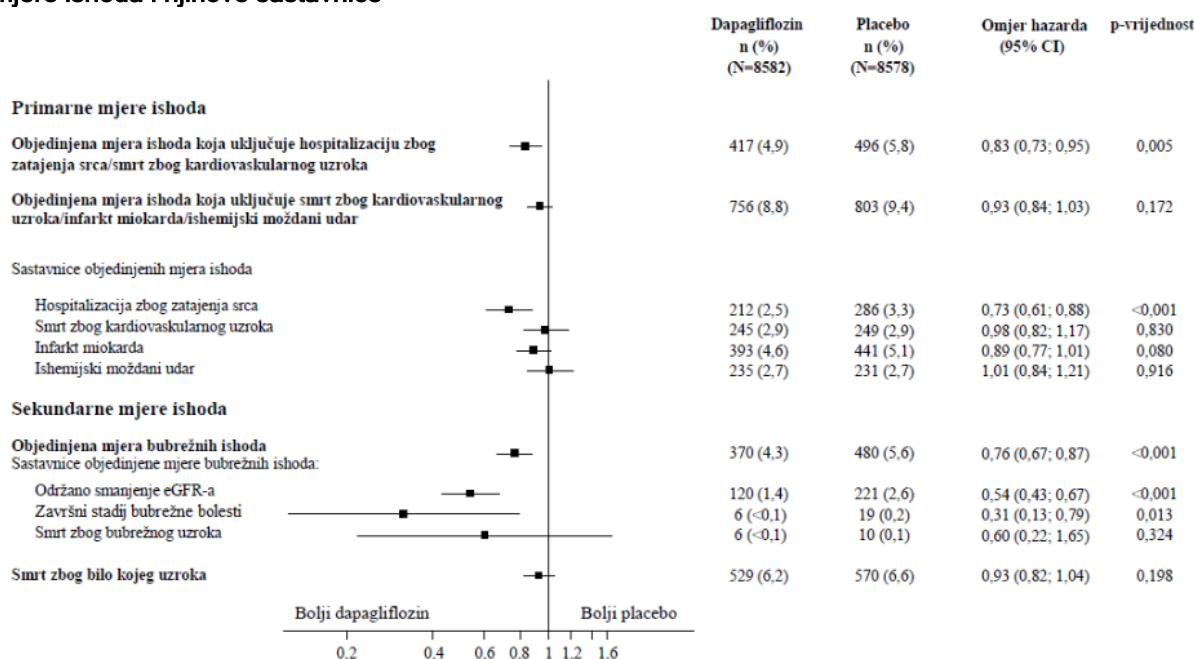
**Bolesnici pod rizikom**

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

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

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

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



Objedinjena mjera bubrežnih ishoda definiše se kao: održano potvrđeno smanjenje eGFT-a za  $\geq 40\%$  do vrijednosti eGFR-a  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  i/ili završni stadij bubrežne bolesti (dijaliza  $\geq 90$  dana ili presađivanje bubrega, održan potvrđen eGFR  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) i/ili smrt zbog bubrežnog ili kardiovaskularnog uzroka.

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

CI = interval pouzdanosti.

### *Nefropatija*

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

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

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

### Zatajenje srca

#### *Ispitivanje DAPA-HF: zatajenje srca i reducirana ejekcijska frakcija (LVEF $\leq 40\%$ )*

Ispitivanje DAPA-HF (*Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure*) bilo je međunarodno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolisano ispitivanje provedeno kod pacijenata sa zatajenjem srca (funkcionalni stepen II - IV prema klasifikaciji Njujorškog kardiološkog društva [engl. *New York Heart Association*, NYHA]) i reduciranom ejekcijskom frakcijom (ejekcijska frakcija lijeve komore [engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF]  $\leq 40\%$ ) sa ciljem utvrđivanja efekta dapagliflozina, kao dodatka osnovnoj standardnoj terapiji, na incidenciju smrti zbog kardiovaskularnog uzroka i pogoršanja zatajenja srca, u odnosu na placebo.

Od 4744 pacijenata, njih 2373 bila su randomizirana za liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg, a 2371 za primanje placeba. Medijan praćenja pacijenata iznosio je 18 mjeseci. Srednja vrijednost dobi ispitanika bila je 66 godina, a 77% ispitanika činili su muškarci.

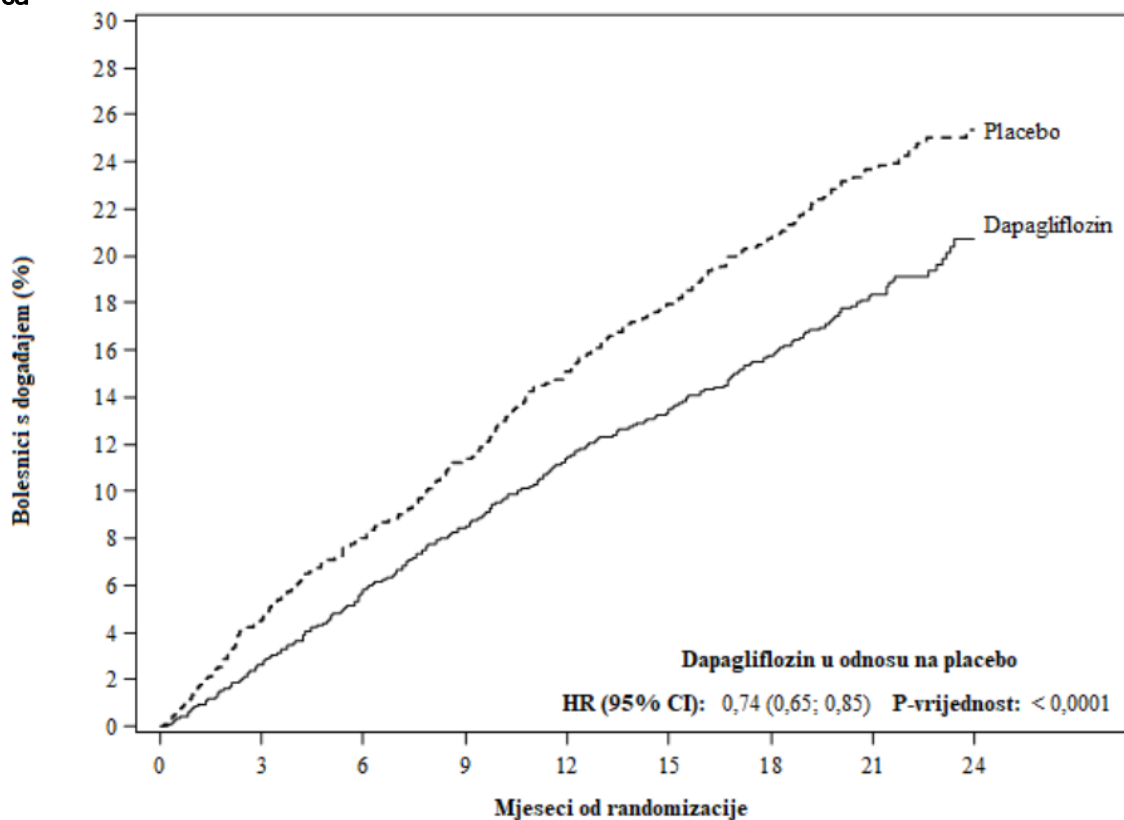
Na početku ispitivanja 67,5% pacijenata imalo je bolest NYHA stepena II, 31,6% NYHA stepena III, a 0,9% NYHA stepena IV, medijan LVEF-a iznosio je 32%, zatajenje srca je kod 56% slučajeva bilo ishemijske prirode, a kod 36% slučajeva neishemijske prirode, dok je kod 8% slučajeva etiologija bila nepoznata. U svakoj je liječenoj grupi 42% pacijenata imalo šećernu bolest tipa 2 u anamnezi, a za dodatnih 3% pacijenata u svakoj grupi utvrđeno je da imaju šećernu bolest tipa 2 na osnovu vrijednosti HbA1c  $\geq 6,5\%$  i pri uključivanju u ispitivanje i pri randomizaciji. Pacijenti su primali standardnu terapiju; 94% pacijenata liječilo se ACE inhibitorom, blokatorom receptora angiotenzina II ili inhibitorom angiotenzinskih receptora i neprilizina (11%), 96% njih liječilo se beta-blokatorom, 71% antagonistom mineralokortikoidnih receptora, 93% diuretikom, a 26% pacijenata imalo je implantacijski uređaj (s funkcijom defibrilatora).

U ispitivanje su bili uključeni pacijenti kojima je eGFR u trenutku uključivanja iznosio  $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Srednja vrijednost eGFR-a iznosila je  $66 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , 41% pacijenata imalo je eGFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , a njih 15% eGFR  $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

#### *Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka i pogoršanje zatajenja srca*

Dapagliflozin je bio superioran placebo u sprječavanju primarne objedinjene mjere ishoda koja je obuhvaćala smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, hospitalizaciju zbog zatajenja srca ili hitnu posjetu ljekaru zbog zatajenja srca (HR: 0,74 [95% CI: 0,65; 0,85],  $p < 0,0001$ ). Efekat je primijećen rano, a održao se tokom cijelog ispitivanja (Slika 3).

Slika 3: Vrijeme do prvog nastupa događaja iz objedinjene mjere ishoda koja je obuhvatala smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, hospitalizaciju zbog zatajenja srca ili hitnu posjetu ljekaru zbog zatajenja srca



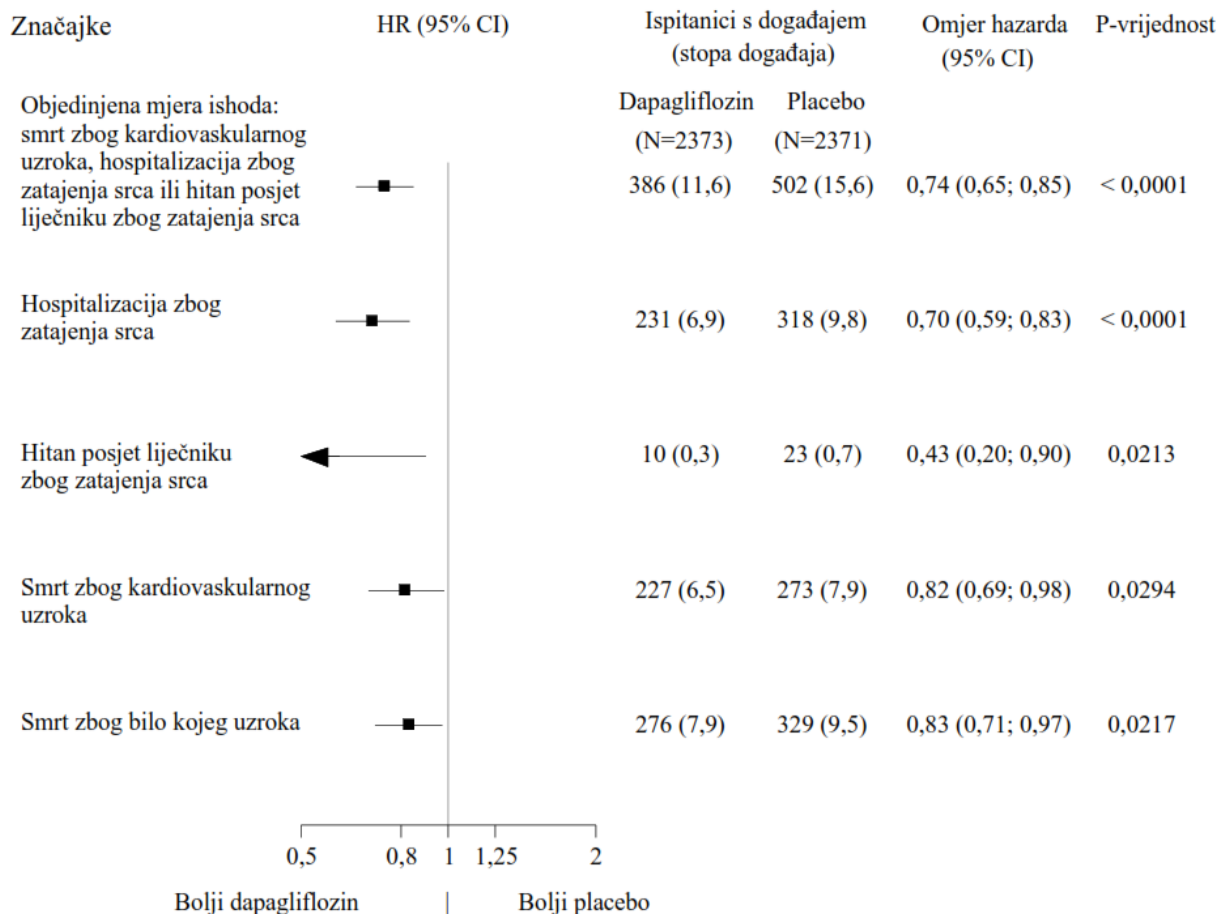
**Bolesnici pod rizikom**

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

Hitna posjeta ljekaru zbog zatajenja srca definirala se kao hitna i neplanirana ocjena ljekara, npr. u hitnoj službi, koja je zahtijevala liječenje zbog pogoršanja zatajenja srca (osim liječenja koje se odnosi samo na povećanje doze oralnih diuretika). Pojam „bolesnici pod rizikom“ odnosi se na broj pacijenata izloženih riziku na početku pojedinog perioda.

Sve tri sastavnice primarne objedinjene mjere ishoda pojedinačno su pridonijele terapijskom efektu (Slika 4). Hitne posjete ljekaru zbog zatajenja srca bile su malobrojne.

Slika 4: Terapijski efekti za primarnu objedinjenu mjeru ishoda, njene sastavnice i smrtnost zbog bilo kojeg uzroka



Hitna posjeta ljekaru zbog zatajenja srca definisala se kao hitna i neplanirana ocjena ljekara, npr. u hitnoj službi, koja je zahtijevala liječenje zbog pogoršanja zatajenja srca (osim liječenja koje se odnosi samo na povećanje doze oralnih diuretika). Broj prvih događaja za pojedinačne sastavnice označava stvaran broj prvih događaja za svaku pojedinu sastavnicu i njihov zbir ne odgovara broju događaja objedinjene mjere ishoda.

Stope događaja navedene su kao broj ispitanika s događajem na 100 pacijent-godina praćenja. p-vrijednosti za pojedinačne sastavnice i smrtnost zbog bilo kojeg uzroka nominalne su vrijednosti.

Dapagliflozin je također smanjio ukupan broj događaja hospitalizacija zbog zatajenja srca (prvih i rekurentnih) te smrti zbog kardiovaskularnog uzroka; u grupi liječenoj dapagliflozinom zabilježeno je 567 događaja, a u onoj koja je primala placebo 742 događaja (omjer stopa: 0,75 [95% CI: 0,65; 0,88]; p=0,0002).

Korist liječenja dapagliflozinom kod pacijenata sa zatajenjem srca primijećena je i kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i kod onih bez šećerne bolesti. Dapagliflozin je smanjio incidencu smrti zbog kardiovaskularnog uzroka i pogoršanja zatajenja srca, što je bila primarna objedinjena mjera ishoda, uz HR od 0,75 (95% CI: 0,63; 0,90) kod pacijenata sa šećernom bolešću i 0,73 (95% CI: 0,60; 0,88) kod onih bez šećerne bolesti.

Korist liječenja dapagliflozinom u odnosu na placebo s obzirom na primarnu mjeru ishoda bila je dosljedna i u drugim ključnim podgrupama, uključujući podgrupe prema istovremeno primijenjenoj terapiji za zatajenje srca, bubrežnoj funkciji (eGFR), dobi, spolu i regiji.

#### *Ishod koji prijavljuju pacijenti - simptomi zatajenja srca*

Efekat liječenja dapagliflozinom na simptome zatajenja srca ocjenjivao se ukupnim rezultatom za simptome u upitniku o kardiomiopatiji razvijenom u Kansas Cityju (engl. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score, KCCQ-TSS*), kojim se kvantificiraju učestalost i težina simptoma zatajenja srca, uključujući umor, periferni edem, dispneju i ortopneju. Rezultat se kreće u rasponu od 0 do 100, pri čemu viši rezultati znače bolji zdravstveni status.

U poređenju s placebom, liječenje dapagliflozinom dovelo je do statistički značajnog i klinički značajnog korisnog učinka na simptome zatajenja srca, mjereno promjenom KCCQ-TSS rezultata od početka ispitivanja do 8. mjeseca (omjer pobjeda: 1,18 [95% CI: 1,11; 1,26];  $p < 0,0001$ ). Rezultatima su pridonijeli i učestalost i teret simptoma. Primijećen je koristan učinak i na poboljšanje simptoma zatajenja srca i na sprječavanje njihovog pogoršanja.

U analizama pacijenata s odgovorom, udio pacijenata koji su ostvarili klinički značajno poboljšanje KCCQ-TSS rezultata od početka ispitivanja do 8. mjeseca (koje se definisalo kao razlika od 5 ili više bodova) bio je veći u grupi liječenoj dapagliflozinom nego u onoj koja je primala placebo. Udio pacijenata s klinički značajnim pogoršanjem, koje se definisalo kao razlika od 5 ili više bodova, bio je manji u grupi liječenoj dapagliflozinom nego u onoj koja je primala placebo. Koristi primijećene uz dapagliflozin održale su se i kod primjene konzervativnijih graničnih vrijednosti za veću klinički značajnu promjenu (Tabela 10).

**Tabela 10. Broj i postotak pacijenata s klinički značajnim poboljšanjem i pogoršanjem KCCQ-TSS rezultata u 8. mjesecu**

Promjena od početka ispitivanja do 8. mjeseca:	Dapagliflozin 10 mg n <sup>a</sup> =2086	Placebo n <sup>a</sup> =2062		
<b>Poboljšanje</b>	<b>n (%) s poboljšanjem<sup>b</sup></b>	<b>n (%) s poboljšanjem<sup>b</sup></b>	<b>Omjer izgleda<sup>c</sup> (95 % CI)</b>	<b>p-vrijednost<sup>f</sup></b>
≥ 5 bodova	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 bodova	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 bodova	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
<b>Pogoršanje</b>	<b>n (%) s pogoršanjem<sup>d</sup></b>	<b>n (%) s pogoršanjem<sup>d</sup></b>	<b>Omjer izgleda<sup>c</sup> (95 % CI)</b>	<b>p-vrijednost<sup>f</sup></b>
≥ 5 bodova	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	< 0,0001
≥ 10 bodova	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001

<sup>a</sup>Broj pacijenata s praenim KCCQ-TSS rezultatom ili pacijenata koji su umrli prije 8. mjeseca ispitivanja.

<sup>b</sup>Broj pacijenata kod kojih je primijećeno poboljšanje za najmanje 5, 10 ili 15 bodova u odnosu na početnu vrijednost. Pacijente koji su umrli prije navedene vremenske tačke smatralo se pacijentima bez poboljšanja.

<sup>c</sup>Omjer izgleda >1 za poboljšanje govori u prilog dapagliflozinu u dozi od 10 mg.

<sup>d</sup>Broj pacijenata kod kojih je primijećeno pogoršanje za najmanje 5 ili 10 bodova u odnosu na početnu vrijednost. Pacijente koji su umrli prije navedene vremenske tačke smatralo se pacijentima sa pogoršanjem.

<sup>e</sup>Omjer izgleda < 1 za pogoršanje govori u prilog dapagliflozinu u dozi od 10 mg.

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

#### *Nefropatija*

Zabilježeni su malobrojni događaji objedinjene bubrežne mjere ishoda (potvrđno održano smanjenje eGFR-a za ≥50%, završni stadij bubrežne bolesti ili smrt zbog bubrežnog uzroka); incidencija je iznosila 1,2 % u grupi liječenoj dapagliflozinom te 1,6% u onoj koja je primala placebo.

#### *Ispitivanje DELIVER: zatajenje srca i ejekcijska frakcija lijeve komore > 40 %*

Ispitivanje DELIVER (*Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure*) bilo je međunarodno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolisano ispitivanje provedeno kod pacijenata u dobi od ≥ 40 godina sa zatajenjem srca (NYHA stupnja II-IV) i LVEF-om > 40% te dokazom strukturne bolesti srca s ciljem utvrđivanja efekta dapagliflozina u odnosu na placebo na incidenciju smrti zbog kardiovaskularnog uzroka i pogoršanja zatajenja srca.

Od 6263 pacijenta, 3131 pacijent bio je randomiziran za liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg, a njih 3132 za primanje placeba. Medijan praćenja pacijenata iznosio je 28 mjeseci. U ispitivanje su bila

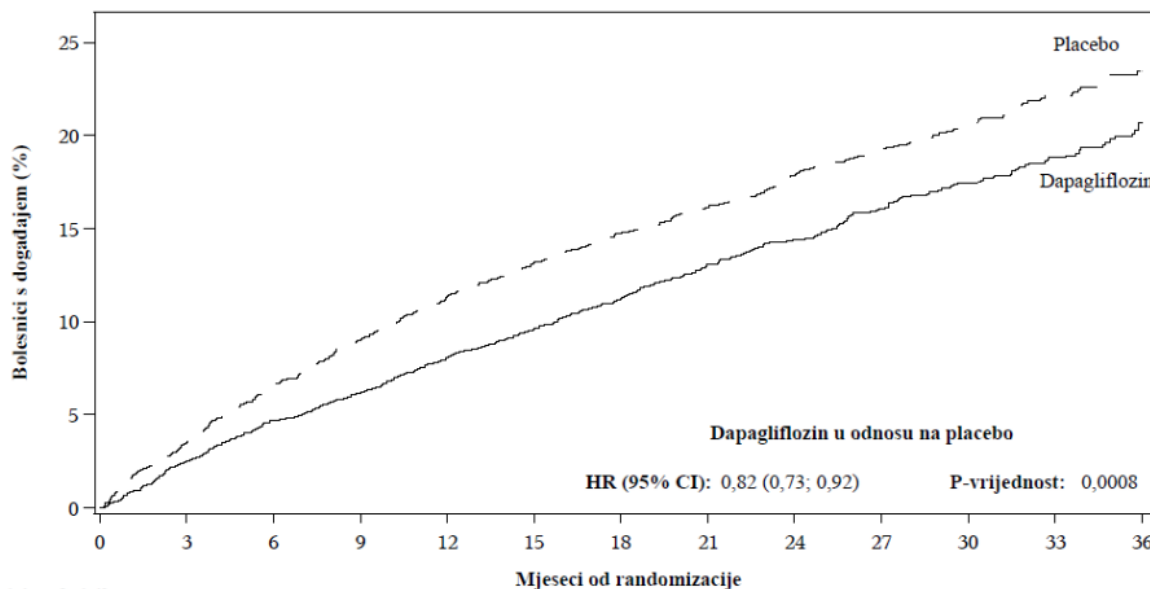
uključena 654 (10%) pacijenta sa subakutnim zatajenjem srca (koji su se definisali kao pacijenti randomizirani tokom hospitalizacije zbog zatajenja srca ili unutar 30 dana od otpusta iz bolnice). Srednja vrijednost dobi ispitivane populacije iznosila je 72 godine, a 56% pacijenata činili su muškarci.

Na početku ispitivanja 75% pacijenata imalo je bolest NYHA stepena II, 24% NYHA stepena III, a 0,3% NYHA stepena IV. Medijan LVEF-a iznosio je 54%, 34% pacijenata imalo je LVEF  $\leq$  49%, 36% pacijenata imalo je LVEF 50 - 59%, a 30% njih LVEF  $\geq$  60%. U svakoj je liječenoj grupi 45% pacijenata imalo šećernu bolest tipa 2 u anamnezi. Osnovna terapija uključivala je ACE inhibitor/blokator angiotenzinskih receptora/inhibitor angiotenzinskih receptora i neprilizina (77%), beta-blokatore (83%), diuretike (98%) i antagonist mineralokortikoidnih receptora (43%).

Srednja vrijednost eGFR-a iznosila je 61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 49% pacijenata imalo je eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 23% pacijenata imalo je eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a njih 3% eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Dapagliflozin je bio superioran placebo u smanjenju incidencije primarne objedinjene mjere ishoda koja je obuhvatala smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, hospitalizaciju zbog zatajenja srca ili hitnu posjetu ljekaru zbog zatajenja srca (HR: 0,82 [95% CI: 0,73; 0,92]; p=0,0008) (Slika 5).

**Slika 5: Vrijeme do prvog nastupa događaja iz objedinjene mjere ishoda koja je obuhvatala smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, hospitalizaciju zbog zatajenja srca ili hitnu posjetu ljekaru zbog zatajenja srca**



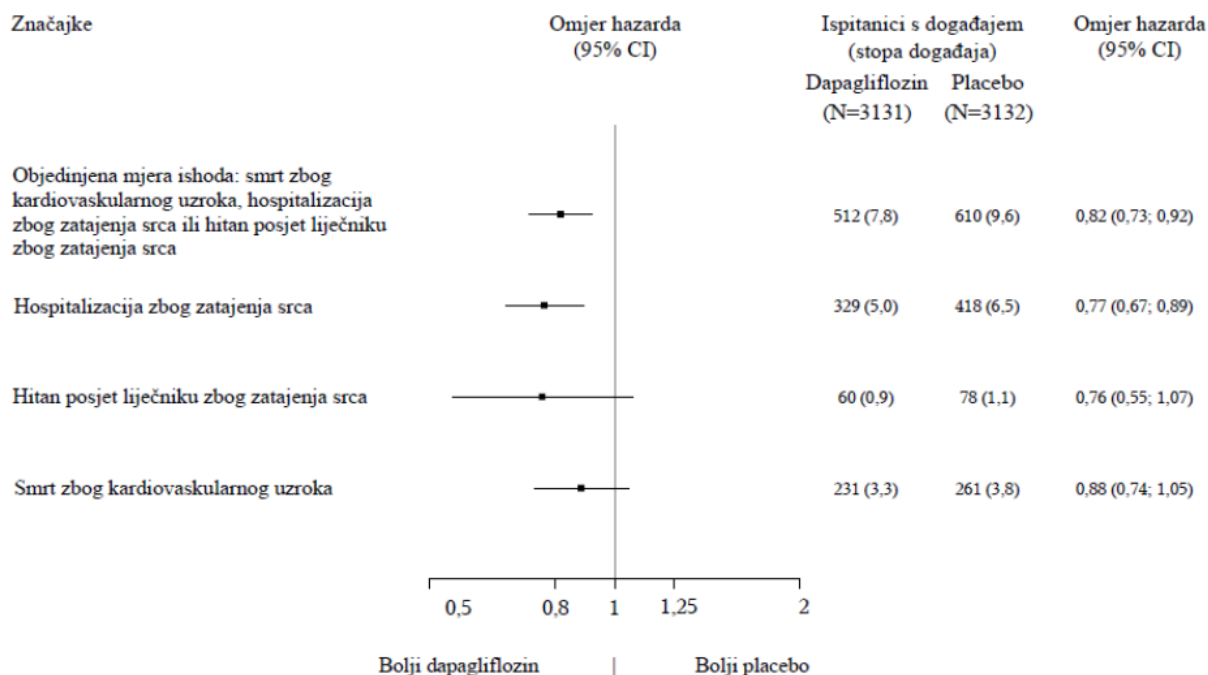
**Bolesnici pod rizikom**

Dapagliflozin:	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389
Placebo:	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383

Hitna posjeta ljekaru zbog zatajenja srca definisala se kao hitna i neplanirana ocjena ljekara, npr. u hitnoj službi, koja je zahtijevala liječenje zbog pogoršanja zatajenja srca (osim liječenja koje se odnosi samo na povećanje doze oralnih diuretika). Pojam „bolesnici pod rizikom“ odnosi se na broj pacijenata izloženih riziku na početku pojedinog razdoblja.

Slika 6 prikazuje odprinoj triju sastavnica primarne objedinjene mjere ishoda terapijskom učinku.

**Slika 6: Terapijski učinci za primarnu objedinjenu mjeru ishoda i njene sastavnice**



Hitna posjeta ljekaru zbog zatajenja srca definisala se kao hitna i neplanirana ocjena ljekara, npr. u hitnoj službi, koja je zahtijevala liječenje zbog pogoršanja zatajenja srca (osim liječenja koje se odnosi samo na povećanje doze oralnih diuretika). Broj prvih događaja za pojedinačne sastavnice označava stvaran broj prvih događaja za svaku pojedinu sastavnicu i njihov zbir ne odgovara broju događaja objedinjene mjere ishoda.

Stope događaja navedene su kao broj ispitanika s događajem na 100 pacijenat-godina praćenja. Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, ovdje navedena kao sastavnica primarne mjere ishoda, ocjenjivala se i kao sekundarna mjera ishoda uz formalnu kontrolu pogreške tipa 1.

Dapagliflozin je bio superioran placebo u smanjenju ukupnog broja događaja zatajenja srca (koji su se definisali kao prva i ponovna hospitalizacija zbog zatajenja srca ili hitne posjete ljekaru zbog zatajenja srca) i smrti zbog kardiovaskularnog uzroka; u grupi liječenoj dapagliflozinom zabilježeno je 815 događaja, a u onoj koja je primala placebo 1057 događaja (omjer stopa: 0,77 [95% CI: 0,67; 0,89];  $p=0,0003$ ).

Korist liječenja dapagliflozinom u odnosu na placebo s obzirom na primarnu mjeru ishoda primijećena je u podgrupama pacijenata s LVEF-om  $\leq 49\%$ ,  $50 - 59\%$  i  $\geq 60\%$ . Efekti su bili dosljedni i u svim drugim ključnim podgrupama prema kategorijama kao što su dob, spol, NYHA stupanj, nivo N-terminalnog natriuretskog peptida pro-B-tipa (NT-proBNP), subakutni status i status šećerne bolesti tipa 2.

#### *Ishod koji prijavljuju pacijenti - simptomi zatajenja srca*

U poređenju s placebom, liječenje dapagliflozinom dovelo je do statistički značajnog korisnog efekta na simptome zatajenja srca, mjereno promjenom KCCQ-TSS rezultata od početka ispitivanja do 8. mjeseca (omjer pobjeda: 1,11 [95% CI: 1,03; 1,21];  $p=0,0086$ ). Rezultatima su pridonijeli i učestalost i teret simptoma.

U analizama pacijenata s odgovorom, udio pacijenata koji su u 8. mjesecu ostvarili umjereno ( $\geq 5$  bodova) ili veliko ( $\geq 14$  bodova) pogoršanje KCCQ-TSS rezultata od početne vrijednosti bio je manji u grupi liječenoj dapagliflozinom; umjereno pogoršanje zabilježeno je kod 24,1% pacijenata liječenih dapagliflozinom u odnosu na 29,1% onih koji su primali placebo (omjer izgleda: 0,78 [95% CI: 0,64; 0,95]), a veliko pogoršanje kod 13,5% pacijenata liječenih dapagliflozinom u odnosu na 18,4% onih koji su primali placebo (omjer izgleda: 0,70 [95% CI: 0,55; 0,88]). Udio pacijenata s malim do umjerenim poboljšanjem ( $\geq 13$  bodova) ili velikim poboljšanjem ( $\geq 17$  bodova) nije se razlikovao među liječenim grupama.

#### *Zatajenje srca u ispitivanjima DAPA-HF i DELIVER*

U analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja DAPA-HF i DELIVER, omjer hazarda za objedinjenu mjeru ishoda koja je obuhvatala smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, hospitalizaciju zbog zatajenja srca ili hitnu posjetu ljekaru zbog zatajenja srca uz dapagliflozin u odnosu na placebo iznosio je 0,78 (95% CI: 0,72; 0,85),  $p < 0,0001$ . Terapijski efekat bio je dosljedan u cijelom rasponu vrijednosti LVEF-a, pri čemu LVEF nije oslabio efekat.

U unaprijed specificiranoj analizi objedinjenih podataka na nivou pojedinačnih ispitanika iz ispitivanja DAPA-HF i DELIVER, dapagliflozin je smanjio rizik od smrti zbog kardiovaskularnog uzroka u odnosu na placebo (HR: 0,85 [95% CI: 0,75; 0,96],  $p=0,0115$ ). Oba su ispitivanja pridonijela efektu.

#### Hronična bubrežna bolest

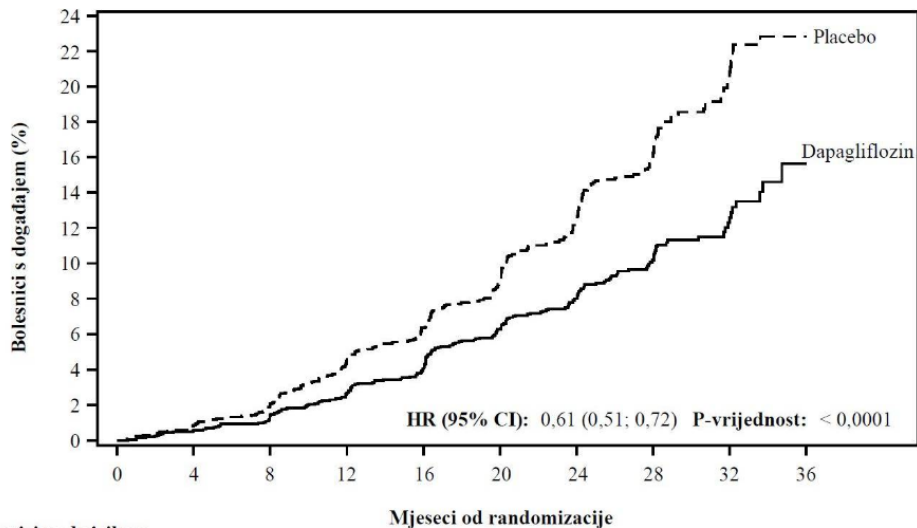
Ispitivanje DAPA-CKD (*The Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease*) bilo je međunarodno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolisano ispitivanje provedeno kod pacijenata s hroničnom bubrežnom bolešću (KBB) koji su imali eGFR  $\geq 25$  i  $\leq 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> te albuminuriju (omjer albumina i kreatinina u mokraći  $\geq 200$  i  $\leq 5000$  mg/g) s ciljem utvrđivanja učinka dapagliflozina kao dodatka osnovnoj standardnoj terapiji na incidenciju objedinjene mjere ishoda, koja je obuhvatala održano smanjenje vrijednosti eGFR-a za  $\geq 50\%$ , završni stadij bubrežne bolesti (koji se definisao kao održan eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hronična dijaliza ili primanje bubrežnog presatka) i smrt zbog kardiovaskularnog ili bubrežnog uzroka, u odnosu na placebo.

Od 4304 pacijenta, njih 2152 bila su randomizirana za liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg, a 2152 za primanje placeba. Medijan praćenja pacijenata iznosio je 28,5 mjeseci. Liječenje se nastavilo ako je tokom ispitivanja eGFR pao na nivoe ispod 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i moglo se nastaviti u slučajevima kada je bila potrebna dijaliza.

Srednja vrijednost dobi ispitivane populacije bila je 61,8 godina, a 66,9% ispitanika činili su muškarci. Srednja vrijednost eGFR-a na početku ispitivanja iznosila je 43,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a medijan omjera albumina i kreatinina u mokraći iznosio je 949,3 mg/g; 44,1% pacijenata imalo je eGFR od 30 do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a njih 14,5% eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Šezdeset i sedam cijelih pet posto (67,5%) pacijenata imalo je šećernu bolest tipa 2. Pacijenti su primali standardnu terapiju; 97,0% pacijenata liječilo se inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitorom) ili blokatorom angiotenzinskih receptora.

Na osnovu preporuke neovisnog povjerenstva za praćenje podataka ispitivanje je zbog djelotvornosti prekinuto prije planirane analize. Dapagliflozin je bio superioran placebo u sprječavanju primarne objedinjene mjere ishoda, koja je uključivala održano smanjenje vrijednosti eGFR-a za  $\geq 50\%$ , dosezanje završnog stadija bubrežne bolesti i smrt zbog kardiovaskularnog ili bubrežnog uzroka. Na osnovu Kaplan-Meierove krivulje za vrijeme do prvog nastupa događaja iz primarne objedinjene mjere ishoda, terapijski učinak bio je vidljiv počevši od 4. mjeseca i održao se do kraja ispitivanja (Slika 7).

**Slika 7: Vrijeme do prvog nastupa događaja iz primarne objedinjene mjere ishoda (održano smanjenje vrijednosti eGFR-a za  $\geq 50\%$ , završni stadij bubrežne bolesti i smrt zbog kardiovaskularnog ili bubrežnog uzroka)**



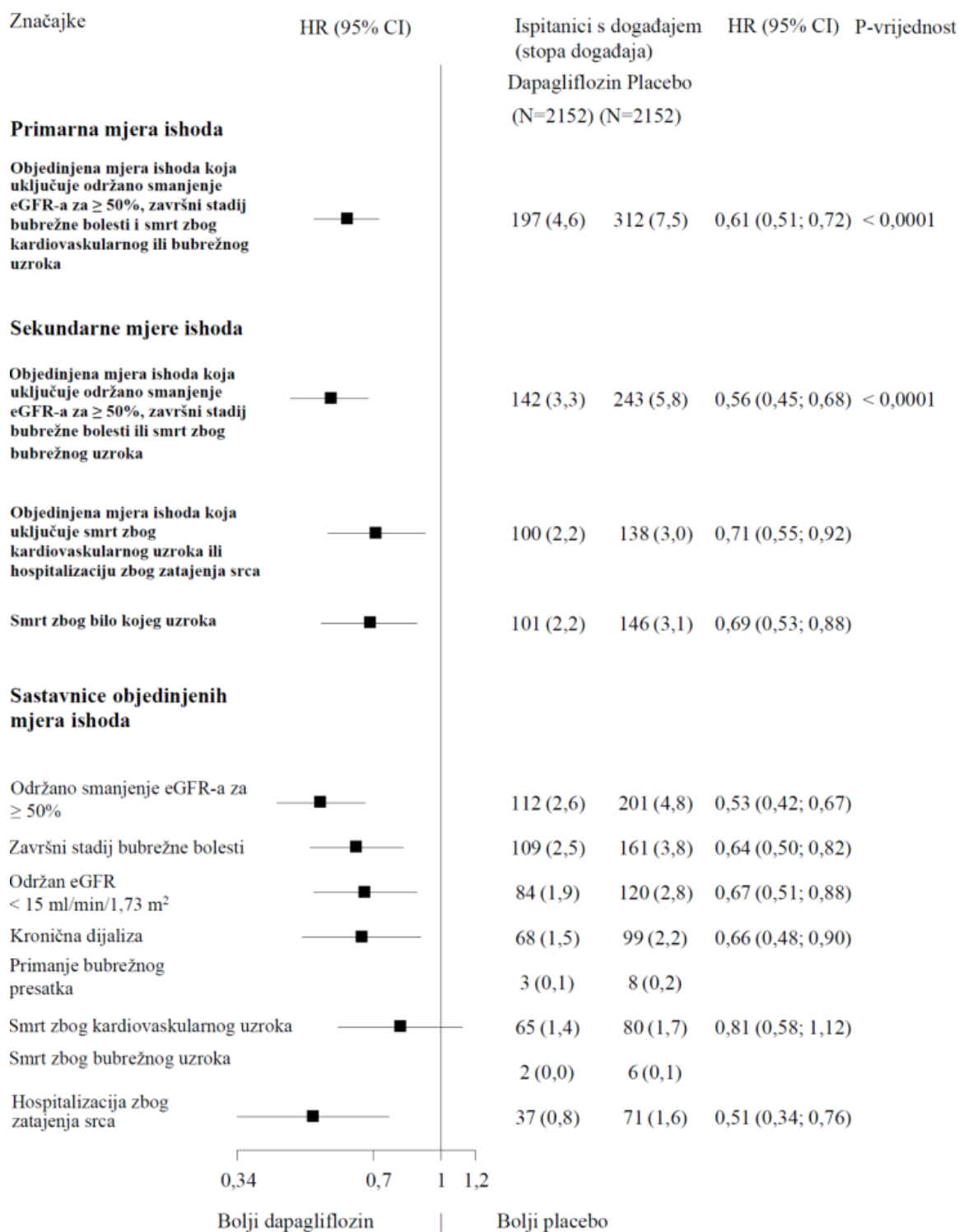
**Bolesnici pod rizikom**

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

Pojam „bolesnici pod rizikom“ odnosi se na broj pacijenata izloženih riziku na početku pojedinog perioda.

Sve su četiri sastavnice primarne objedinjene mjere ishoda pojedinačno pridonijele terapijskom efektu. Dapagliflozin je smanjio i incidencu objedinjene mjere ishoda koja je uključivala održano smanjenje vrijednosti eGFR-a za  $\geq 50\%$ , završni stadij bubrežne bolesti ili smrt zbog bubrežnog uzroka te objedinjene mjere ishoda koja je uključivala smrt zbog kardiovaskularnog uzroka i hospitalizaciju zbog zatajenja srca. Liječenje dapagliflozinom poboljšalo je ukupno preživljenje kod pacijenata s hroničnom bubrežnom bolešću uz značajno smanjenje smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka (Slika 8).

**Slika 8: Terapijski efekti na primarnu i sekundarne objedinjene mjere ishoda, njihove pojedinačne sastavnice i smrtnost zbog bilo kojeg uzroka**



Broj prvih događaja za pojedinačne sastavnice označava stvaran broj prvih događaja za svaku pojedinu sastavnicu i njihov zbir ne odgovara broju događaja objedinjene mjere ishoda. Stope događaja navedene su kao broj ispitanika s događajem na 100 pacijent-godina praćenja. Procjene omjera hazarda nisu navedene za podgrupe s manje od ukupno 15 događaja kod obje liječene grupe zajedno.

Korist liječenja dapagliflozinom dosljedno je primijećna kod pacijenata s hroničnom bubrežnom bolešću koji su imali šećernu bolest tipa 2 i onih koji je nisu imali. Dapagliflozin je smanjio stopu primarne objedinjene mjere ishoda, koja je uključivala održano smanjenje eGFR-a za  $\geq 50\%$ , progresiju do završnog stadija bubrežne bolesti i smrt zbog kardiovaskularnog ili bubrežnog uzroka, uz

HR od 0,64 (95% CI: 0,52; 0,79) kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i 0,50 (95% CI: 0,35; 0,72) kod onih bez šećerne bolesti.

Korist liječenja dapagliflozinom u odnosu na placebo s obzirom na primarnu mjeru ishoda dosljedno je primijećena i u drugim ključnim podgrupama, uključujući podgrupe prema nivou eGFR-a, dobi, spolu i regiji.

### Pedijatrijska populacija

#### Šećerna bolest tipa 2

U kliničkom ispitivanju provedenom kod djece i adolescenata sa šećernom bolešću tipa 2 u dobi od 10 do 24 godine, 39 pacijenata bilo je randomizirano za liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg, a 33 pacijenta za primanje placeba kao dodatka liječenju metforminom, inzulinom ili kombinacijom metformina i inzulina. U trenutku randomizacije 74 % pacijenata bilo je mlađe od 18 godina.

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

#### *Zatajenje srca i hronična bubrežna bolest*

Evropska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja dapagliflozina u svim podgrupama pedijatrijske populacije za prevenciju kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa hroničnim zatajenjem srca i za liječenje hronične bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

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

### Distribucija

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

### Biotransformacija

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

### Eliminacija

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

### Linearnost

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

### Posebne populacije pacijenata

#### Oštećenje bubrežne funkcije

U stanju dinamičke ravnoteže (20 mg dapagliflozina jednom dnevno tokom 7 dana) kod ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrežne funkcije (određeno klirensom ioheksola iz plazme) srednja vrijednost sistemske izloženosti dapagliflozinu bila je 32%, 60% odnosno 87% viša nego kod ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom bubrežnom funkcijom. Izlučivanje glukoze u urin tokom 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže uvelike je ovisilo o bubrežnoj funkciji pa se tako kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom bubrežnom funkcijom izlučilo 85 g glukoze na dan, kod pacijenata s blagim oštećenjem bubrega 52 g glukoze na dan, kod pacijenata s umjerenim oštećenjem bubrega 18 g glukoze na dan, a kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i teškim oštećenjem bubrežne funkcije 11 g glukoze na dan. Efekat hemodijalize na izloženost dapagliflozinu nije poznat. Efekat smanjene bubrežne funkcije na sistemska izloženost ocjenjivao se u populacijskom farmakokinetičkom modelu. U skladu s prethodnim rezultatima, AUC predviđen tim modelom bio je veći kod pacijenata s hroničnom bubrežnom bolešću nego kod onih s normalnom bubrežnom funkcijom i nije se značajno razlikovao kod pacijenata s hroničnom bubrežnom bolešću koji su imali šećernu bolest tipa 2 i onih koji nisu imali šećernu bolest.

#### Oštećenje jetrene funkcije

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

#### Starije osobe ( $\geq 65$ godina)

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

#### Pedijatrijska populacija

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

#### Spol

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

#### Rasa

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

#### Tjelesna težina

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

### **5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

#### Reproduktivna i razvojna toksičnost

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

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

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

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

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih supstanci

#### Jezgro tablete

Makrogoli (poliglikol 20000 P (PEG 20000)), mikrokristalna celuloza PH 101, mikrokristalna celuloza PH 102, kroskarmeloza natrij, silicij, koloidni bezvodni (Aerosil 200), magnezij stearat.

#### Film ovojnica

Film oblažujući materijal No: 109 (Opadry 03F220114 žuti): hipromeloza (E464), titanij dioksid (E171), makrogol/PEG (E1521), željezo oksid žuti (E172).

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok trajanja

24 mjeseca

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C.

### 6.5 Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Al/Al blister.

#### Dapalif 5 mg film tablete

2 Al/Al blistera sa po 14 tableta, u kutiji

Dapalif 10 mg film tablete

2 Al/Al blistera sa po 14 tableta, u kutiji

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je ukloniti u skladu sa nacionalnim propisima.

**6.7 Režim izdavanja**

Rp - Lijek se izdaje uz ljeakarski recept

**7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA**

**Proizvođač (administrativno sjedište)**

NOBEL İLAÇ SANAYII VE TICARET A.Ş.  
İnkılap Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No: 14  
Ümraniye 34768 İstanbul Türkiye

**Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja gotovog lijeka u promet)**

NOBEL İLAÇ SANAYII VE TICARET A.Ş.  
Sancaklar Mahallesi Eski Akçakoca Caddesi No: 299  
81100 Düzce Türkiye

**Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

NOBEL LIJEK d.o.o. Sarajevo  
Hasiba Brankovića 9, 71 000 Sarajevo, BiH

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

Dapalif, film tableta, 28x5mg: 04-07.3-1-4465/23 od 01.07.2025. godine

Dapalif, film tableta, 28x10mg: 04-07.3-1-4466/23 od 01.07.2025. godine

**9. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

09.09.2025.