

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Edistride 5 mg filmdoboz  
Edistride 10 mg filmdoboz

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

### Edistride 5 mg filmdoboz

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidráttal tartalmaz filmdobozként.

### Ismert hatású segédanyag

25 mg laktózt tartalmaz 5 mg-os filmdobozként.

### Edistride 10 mg filmdoboz

10 mg dapagliflozinnek megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidráttal tartalmaz filmdobozként.

### Ismert hatású segédanyag

50 mg laktózt tartalmaz 10 mg-os filmdobozként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmdoboz (doboz).

### Edistride 5 mg filmdoboz

Sárga, mindkét oldalán domború, 0,7 cm átmérőjű, kerek filmdoboz, az egyik oldalán „5”, a másik oldalán „1427” bevéséssel.

### Edistride 10 mg filmdoboz

Sárga, mindkét oldalán domború, megközelítőleg 1,1 × 0,8 cm-es átlójú, rombusz alakú filmdoboz, az egyik oldalán „10”, a másik oldalán „1428” bevéséssel.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

#### 2-es típusú diabetes mellitus

Az Edistride felnőtteknél, 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél a nem kellően kontrollált 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére javallott, a diéta és testmozgás kiegészítéseként

- monoterápiaként, amikor a metformin intolerancia miatt nem tartják megfelelőnek.
- a 2-es típusú diabetes kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekhez, kiegészítésként adva.

A kezelések kombinációira, a szénhidrátanyagcsere-egyensúlyra, a cardiovascularis és renalis eseményekre gyakorolt hatásokra, valamint a vizsgált populációkra vonatkozó vizsgálati eredményeket lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban.

### Szívelégtelenség

Az Edistride a tünetekkel járó, krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőttek kezelésére javallott.

### Krónikus vesebetegség

Az Edistride felnőtteknél a krónikus vesebetegség kezelésére javallott.

## **4.2 Adagolás és alkalmazás**

### Adagolás

#### 2-es típusú diabetes mellitus

A dapagliflozin ajánlott dózisa naponta egyszer 10 mg.

Amikor a dapagliflozint inzulinnal vagy egy, az inzulin szekréciót fokozó hatóanyaggal, például egy szulfonilureával kombinálva alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.5 és 4.8 pont).

### Szívelégtelenség

Az ajánlott dózis naponta egyszer 10 mg dapagliflozin.

### Krónikus vesebetegség

Az ajánlott dózis naponta egyszer 10 mg dapagliflozin.

### Kihagyott adag

Ha egy adag kimaradt, amint az a beteg eszébe jut, a kihagyott adagtól számítva 12 órán belül azt be kell venni. Egyébként, ki kell hagyni az elfelejtett adagot, és a szokott időben kell bevenni a következő adagot. Ugyanazon a napon kétszeres adagot nem szabad bevenni.

### Különleges betegcsoportok

#### Vesekárosodás

A vesefunkció alapján a dózis módosítása nem szükséges.

A korlátozott mennyiségű tapasztalat miatt nem ajánlott a dapagliflozin-kezelés elkezdése az olyan betegeknél, akiknél a GFR < 25 ml/perc.

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a dapagliflozin glükózszt-csökkentő hatásossága lecsökken, amikor a glomerulus filtrációs ráta (GFR) < 45 ml/perc, és valószínűleg hiányzik a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Ezért, ha a GFR 45 ml/perc alá esik, kiegészítő glükózszt-csökkentő kezelést kell mérlegelni a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél, ha további glikémiás kontroll szükséges (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

#### Májkárosodás

Az enyhe és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adagolás módosítására. Súlyos májkárosodás esetén 5 mg-os kezdő dózis ajánlott. Amennyiben ezt jól tolerálják, akkor a dózis 10 mg-ra emelhető (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### Idősek (≥ 65 év)

Az életkor alapján nem ajánlott a dózis módosítása.

#### Gyermekek és serdülők

A 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél a 2-es típusú diabetes mellitus kezelése esetén a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.1 és 5.2 pont). A 10 évesnél fiatalabb gyermekek esetén nem állnak rendelkezésre adatok.

A szívelégtelenség vagy a krónikus vesebetegség kezelésére alkalmazott dapagliflozin biztonságosságát és hatásosságát < 18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

Az Edistride naponta egyszer, a nap folyamán bármikor bevehető szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül. A tablettákat egészben kell lenyelni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Általánosságok

A dapagliflozin nem alkalmazható 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél (lásd „Diabeteses ketoacidosis” a 4.4 pontban).

#### Vesekárosodás

A korlátozott mennyiségű tapasztalat miatt nem ajánlott a dapagliflozin-kezelés elkezdése az olyan betegeknél, akiknél a GFR < 25 ml/perc.

A dapagliflozin glükózsztint-csökkentő hatásossága függ a veseműködéstől, és kisebb azoknál a betegeknél, akiknél a GFR < 45 ml/perc, illetve valószínűleg elmarad súlyos vesekárosodás esetén (lásd 4.2, 5.1 és 5.2 pont).

Egy 2-es típusú diabetes mellitusban és közepesen súlyos vesekárosodásban (GFR-érték < 60 ml/perc) szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban a dapagliflozinnal kezelt betegek nagyobb részénél fordultak elő kreatinin-, foszfor-, mellékpajzsmirigy hormon (PTH) emelkedés és hypotensio mellékhatások, mint a placebót kapóknál.

#### Májkárosodás

A klinikai vizsgálatokban a májkárosodásban szenvedő betegekkel szerzett tapasztalat korlátozott. A dapagliflozin-expozíció súlyos májkárosodás esetén emelkedett (lásd 4.2 és 5.2 pont).

#### Alkalmazása olyan betegeknél, akiknél fennáll a volumendepléció és/vagy hypotensio kockázata

Hatásmechanizmusa miatt a dapagliflozin növeli a diuresist, ami a vérnyomás klinikai vizsgálatokban megfigyelt, mérsékelt csökkenéséhez vezethet (lásd 5.1 pont). Ez még kifejezettebb lehet a nagyon magas vércukorszintű betegeknél.

Óvatosság szükséges az olyan betegeknél, akiknek a dapagliflozin okozta vérnyomásesés kockázatot jelenthet, mint például a vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülő betegeknél, akiknek hypotensio szerepel az anamnézisében vagy az időseknél.

Olyan interkurrens betegségek esetén, amelyek volumendeplécióhoz vezethetnek (mint például gastrointestinalis kórkép), a volumen-státusz (pl. fizikális vizsgálattal, vérnyomásmérésekkel, laboratóriumi, köztük haematocrit vizsgálatokkal történő) és az elektrolitok gondos monitorozása ajánlott. Az olyan betegeknél, akiknél volumendepléció alakul ki, a hiány korrigálásáig a dapagliflozin-kezelés átmeneti megszakítása ajánlott (lásd 4.8 pont).

## Diabeteses ketoacidosis

A diabeteses ketoacidosis (DKA) ritka eseteit, köztük életet veszélyeztető és halálos kimenetelű eseteket is jelentettek a a nátrium-glükóz ko-transzporter 2- (sodium glucose co-transporter 2, SGLT2-) gátlókkal kezelt betegeknél, beleértve a dapagliflozint is. Számos bejelentésben ez az állapot atípusos volt, és csak közepes mértékű vércukorszint-emelkedéssel járt, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti értékekkel.

A DKA kockázatát feltétlenül mérlegelni kell az olyan atípusos tünetekkel járó esetekben, mint például a hányinger, hányás, anorexia, hasi fájdalom, túlzott szomjúság, légzési nehézség, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmoság. A vércukorszinttől függetlenül, a ketoacidosis fennállását azonnal ki kell vizsgálni a betegeknél, ha ilyen tünetek jelentkeznek.

A dapagliflozin-kezelést azonnal fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél a DKA gyanúja felmerül, vagy az bizonyított.

Nagyobb sebészeti beavatkozások vagy súlyos akut betegség miatt hospitalizált betegeknél a kezelést meg kell szakítani. Ezeknél a betegeknél ajánlott a ketontestek monitorozása, és ehhez a vérszint meghatározása előnyben részesítendő a vizeletszint meghatározáshoz képest. A dapagliflozin-kezelést újra lehet indítani, ha a ketontest-koncentráció normalizálódott és a beteg állapota stabilizálódott.

A dapagliflozin-kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell a beteg anamnézisében szereplő, ketoacidosisra hajlamosító tényezőket.

A DKA kockázata nagyobb lehet azoknál a betegeknél, akiknél csökkent a béta-sejt működési rezerv (például 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél alacsony C-peptid-szint mellett vagy felnőtteknél latens autoimmun diabetesben (LADA) vagy a beteg anamnézisében szereplő pancreatitis esetében) vagy olyan állapotokban, amelyek korlátozott táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidratációhoz vezetnek, olyan betegeknél, akiknél az inzulin dózist csökkentették, illetve akut betegség, műtéti beavatkozás vagy alkohol-abusus következtében megnövekedett inzulin-igényű betegeknél. Ezeknél a betegnél az SGLT2-gátlókat elővigyázatosan kell alkalmazni.

Előzőleg SGLT2-gátló kezelés mellett DKA-ban szenvedő betegeknél az SGLT2-gátló kezelés újraindítása nem ajánlott, kivéve, ha nem azonosítottak egyéb, egyértelmű kiváltó tényezőt, és azt megszüntették.

DKA-t gyakori frekvenciával jelentették az olyan vizsgálatokban, amelyekben 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeket dapagliflozinnal kezeltek. A dapagliflozin nem alkalmazható 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésére.

## A gát nekrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena)

SGLT2-gátlókat szedő nőknél és férfiaknál a forgalomba hozatalt követően a gát nekrotizáló fasciitisét (más néven Fournier-gangraena) jelentették (lásd 4.8 pont). Ez egy ritka, de súlyos állapot, amely életveszélyes is lehet, és sürgős sebészeti beavatkozást, valamint antibiotikus kezelést igényel.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy forduljanak orvoshoz, ha a következő tünetegyüttest tapasztalják: fájdalom, érzékenység, erythema vagy duzzanat a nemi szervek vagy a gát területén, láz vagy rossz közérzet mellett. Tudni kell, hogy a nekrotizáló fasciitist megelőzheti húgy-ivarszervi fertőzés vagy gáttáji tályog. Fournier-gangraena gyanúja esetén abba kell hagyni az Edistride szedését, és azonnal meg kell kezdeni a kezelést (beleértve az antibiotikum-terápiát és a sebészi debridement eljárást).

## Húgyúti fertőzések

A vizeletbe történő cukorkiválasztás összefüggésben lehet a húgyúti fertőzés fokozott kockázatával, ezért a pyelonephritis vagy az urosepsis kezelésekor a dapagliflozin adásának átmeneti megszakítását

kell mérlegelni.

#### Idősek (≥ 65 év)

Az időseknél nagyobb lehet a volumendeplesió kockázata, mert őket nagyobb valószínűséggel kezelik diuretikumokkal.

Az időseknél nagyobb valószínűséggel áll fenn vesekárosodás és/vagy kezelik őket olyan vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel, amelyek megváltoztathatják a vesefunkciót, mint például az angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorok (ACE-inhibitorok) és az angiotenzin-II 1-es típusú receptor blokkolók (ARB-k). A veseműködés tekintetében ugyanazok az ajánlások vonatkoznak az idősekre, mint minden más betegre (lásd 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

#### Szívelégtelenség

A dapagliflozinnal a NYHA IV. stádiumú betegekkel szerzett tapasztalat korlátozott.

#### Infiltratív cardiomyopathia

Infiltratív cardiomyopathiában szenvedő betegeket nem vizsgáltak.

#### Krónikus vesebetegség

Nincs tapasztalat a krónikus vesebetegség dapagliflozinnal történő kezelésével olyan betegeknél, akiknek nincs diabeteze, és nincs albuminuriája. Az albuminuriás betegeknél nagyobb lehet a dapagliflozin-kezelés előnye.

#### Emelkedett haematocrit-érték

A dapagliflozin-kezelés során emelkedett haematocrit-értéket figyeltek meg (lásd 4.8 pont). Az olyan betegeket, akiknél a haematocrit-érték jelentősen megemelkedett, ellenőrizni kell és a hematológiai alapbetegséget ki kell vizsgálni.

#### Alsó végtagi amputációk

SGLT2-gátlókkal 2-es típusú diabetes mellitusban végzett, hosszú távú klinikai vizsgálatokban az alsó végtagi (elsődlegesen a lábujj) amputációval járó esetek számának növekedését figyelték meg. Nem ismert, hogy ez a gyógyszercsoportra jellemző hatás-e. Fontos a cukorbetegség figyelmét felhívni a megelőzési célú, rutinszerű lábápolásra.

#### Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

Hatásmechanizmusa miatt a dapagliflozint szedő betegek vizelet glükóz vizsgálata pozitív lesz.

#### Laktóz

A tabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

### **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

## Farmakodinámiai kölcsönhatások

### Diuretikumok

A dapagliflozin kiegészítheti a tiazid- és a kacsdiuretikumok diuretikus hatását, és növelheti a dehydratio és a hypotensio kockázatát (lásd 4.4 pont).

### Inzulin és inzulin-szekréciót fokozó hatóanyagok

Az inzulin és az inzulin-szekréciót fokozó hatóanyagok, mint például a szulfonilureák hypoglykaemiát okoznak. Ezért a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a dapagliflozinnal kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulinra vagy inzulin-szekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.2 és 4.8 pont).

## Farmakokinetikai kölcsönhatások

A dapagliflozin metabolizmusa elsősorban az UDP glükuronozil-transzferáz 1A9 (UGT1A9) által mediált glükuronid konjugáción keresztül megy végbe.

Az *in vitro* vizsgálatokban a dapagliflozin nem gátolta a citokróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, és nem indukálta a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4 izoenzimeket. Ezért a dapagliflozin várhatóan nem változtatja meg az ezek által az enzimek által metabolizált, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek metabolikus clearance-ét.

### Más gyógyszerek dapagliflozinra gyakorolt hatása

Egészséges alanyokkal végzett, elsősorban egyszeri adagolást alkalmazó interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a dapagliflozin farmakokinetikáját nem változtatja meg a metformin, a pioglitazon, szitagliptin, a glimepirid, a vogliboz, a hidroklorotiazid, a bumetanid, a valzartán vagy a szimvasztatin.

A dapagliflozin rifampicinnel (ami különböző aktív transzporterek és gyógyszer-metabolizáló enzimek induktora) történt egyidejű alkalmazását követően a dapagliflozin szisztémás expozíciójának (AUC) 22%-os csökkenését észlelték, de ennek nem volt klinikailag jelentős hatása a vizelettel történő 24 órás glükóz-excretióra. A dózis módosítása nem ajánlott. Más induktorokkal (pl. karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál) klinikailag jelentős kölcsönhatás nem várható.

A dapagliflozin mefenamik-savval (ami egy UGT1A9-inhibitor) történő egyidejű alkalmazását követően a dapagliflozin szisztémás expozíciójának 55%-os növekedését észlelték, de ennek nem volt klinikailag jelentős hatása a vizelettel történő 24 órás glükóz-excretióra. A dózis módosítása nem ajánlott.

### A dapagliflozin más gyógyszerekre gyakorolt hatása

A dapagliflozin megnövelheti a lítium vesén keresztüli excretióját és a vér lítiumszintje csökkenhet. A dapagliflozin-kezelés megkezdését követően és dózismódosítások után a lítium szérumkoncentrációját gyakrabban kell ellenőrizni. A lítium szérumkoncentrációjának ellenőrzéséhez a beteget a lítiumot felíró szakorvoshoz kell irányítani.

Egészséges alanyokkal végzett, elsősorban egyszeri adagolást alkalmazó interakciós vizsgálatokban a dapagliflozin nem változtatta meg a metformin, a pioglitazon, a szitagliptin, a glimepirid, a hidroklorotiazid, a bumetanid, a valzartán, a digoxin (egy P-gp-szubsztrát) vagy a warfarin (S-warfarin, egy CYP2C9-szubsztrát) farmakokinetikáját, vagy a warfarin INR-rel mért antikoaguláns hatását. Egyetlen 20 mg-os dózis dapagliflozin és szimvasztatin (egy CYP3A4-szubsztrát) kombinációja a szimvasztatin AUC 19%-os emelkedését és a szimvasztatinsav AUC 31%-os emelkedését eredményezte. A szimvasztatin- és a szimvasztatinsav-expozíció emelkedését nem tartják klinikailag relevánsnak.

### Az 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) vizsgálatra kifejtett zavaró hatás

Az 1,5-AG vizsgálat nem ajánlott a glykaemiás kontroll ellenőrzésére, mivel az SGLT2-gátló kezelésben részesülő betegeknek a szénhidrátanyagcsere-egyensúly értékelésekor az 1,5-AG mérése megbízhatatlan eredményt ad. A glykaemiás kontroll ellenőrzésére alternatív módszerek alkalmazása ajánlott.

### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

A dapagliflozin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Patkányokkal a humán terhesség második és harmadik trimeszterének megfelelő időszakban végzett vizsgálatok a fejlődő vesékre gyakorolt toxicitást jeleztek (lásd 5.3 pont). Ezért a dapagliflozin alkalmazása a terhesség második és harmadik trimesztere alatt nem ajánlott.

Terhesség megállapítása esetén a dapagliflozin-kezelést abba kell hagyni.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a dapagliflozin és/vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletekből rendelkezésre álló farmakodinámiás/toxikológiai adatok a dapagliflozin/metabolitok anyatejbe történő kiválasztódását, valamint a szoptatott utódokra gyakorolt, farmakológiaiailag-mediált hatások kialakulását igazolták (lásd 5.3 pont). Az újszülöttre/anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A dapagliflozin nem alkalmazható a szoptatás alatt.

### Termékenység

A dapagliflozin emberi termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták. Hím és nőstény patkányoknál a dapagliflozin egyetlen vizsgált dózisban sem mutatott a fertilitásra gyakorolt hatásokat.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Edistride nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, amikor a dapagliflozint egy szulfonilureával vagy inzulinnal kombinálva alkalmazzák és az ezzel járó szédülést, mint a dapagliflozin mellékhatását figyelték meg (lásd 4.8 pont).

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

#### 2-es típusú diabetes mellitus

A 2-es típusú diabetesben végzett klinikai vizsgálatokban több mint 15 000 beteget kezeltek dapagliflozinnal.

A biztonságosság és a tolerabilitás elsődleges vizsgálatát egy előre meghatározott, összesített analízisben végezték, 13, rövid ideig tartó (legfeljebb 24 hetes), placebokontrollos vizsgálatban, 2360, 10 mg dapagliflozinnal kezelt, és 2295, placebóval kezelt betegnél.

A 2-es típusú diabetes mellitusban a dapagliflozinnal végzett cardiovascularis végpontú vizsgálatában (DECLARE-vizsgálat, lásd 5.1 pont) 8574 beteg kapott 10 mg dapagliflozint, és 8569 beteg kapott



placebót, ahol az expozíció medián időtartama 48 hónap volt. Összesen 30 623 betegét volt a dapagliflozin-expozíció.

A klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett mellékhatás a genitális fertőzés volt.

#### Szívégtelenség

A csökkent ejekciós frakciójú, szívégtelenségben szenvedő betegeknek a dapagliflozinnal végzett cardiovascularis végpontú vizsgálatban (DAPA-HF-vizsgálat) 2368 beteget kezeltek 10 mg dapagliflozinnal, és 2368 beteget placebóval, ahol az expozíció medián időtartama 18 hónap volt. A betegpopulációban 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, valamint nem cukorbeteg is voltak, valamint olyan betegek, akinek az eGFR-je  $\geq 30$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt. A > 40%-os bal kamrai ejekciós frakciójú, szívégtelenségben szenvedő betegeknek a dapagliflozinnal végzett cardiovascularis végpontú vizsgálatban (DELIVER) 3126 beteget kezeltek 10 mg dapagliflozinnal, és 3127 beteget placebóval, ahol az expozíció medián időtartama 27 hónap volt. A betegpopulációban 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, valamint nem cukorbeteg is voltak, valamint olyan betegek, akinek az eGFR-je  $\geq 25$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt.

A dapagliflozin általános biztonságossági profilja a szívégtelenségben szenvedő betegeknek hasonló volt a dapagliflozin ismert biztonságossági profiljához.

#### Krónikus vesebetegség

A krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknek a dapagliflozinnal végzett renalis végpontú vizsgálatban (DAPA-CKD-vizsgálat) 2149 beteget kezeltek 10 mg dapagliflozinnal, és 2149 beteget placebóval, ahol az expozíció medián időtartama 27 hónap volt. A betegpopulációba beletartoztak az olyan, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek és a nem diabetesesek is, akiknél az eGFR  $\geq 25 - \leq 75$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt, és albuminuriájuk volt (a vizelet albumin – kreatinin arány [urine albumin to creatinine ratio – UACR]  $\geq 200$  és  $\leq 5000$  mg/g). A kezelést folytatták, ha az eGFR a 25 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> szint alá esett.

A dapagliflozin általános biztonságossági profilja a krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknek hasonló volt a dapagliflozin ismert biztonságossági profiljához.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A placebokontrollos klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal követő felügyelet során az alábbi mellékhatásokat azonosították. Egyiknél sem észlelték, hogy dóziszfüggő lenne. Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

**1. táblázat Mellékhatások**

| Szervrendszeri kategóriák                         | Nagyon gyakori                  | Gyakori*                                                                                                                  | Nem gyakori**                                             | Ritka                   | Nagyon ritka                                                     |
|---------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések          |                                 | Vulvovaginitis, balanitis és ezekkel összefüggő genitális infekciók <sup>*,a,b</sup><br>Húgyúti fertőzés <sup>*,a,c</sup> | Gombás fertőzés <sup>**</sup>                             |                         | A gát nekrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena) <sup>a,h</sup> |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | Hypoglykaemia (szulfonilureáva) |                                                                                                                           | Volumendeplició <sup>a,d</sup><br>Szomjúság <sup>**</sup> | Diabeteses ketoacidosis |                                                                  |

|                                                                       |                                                      |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                  |                                                                        |                                 |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                       | l vagy inzulin<br>al együtt alkalmazva) <sup>a</sup> |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                  | (amikor 2-es típusú diabetes mellitusban alkalmazták) <sup>a,h,j</sup> |                                 |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   |                                                      | Szédülés                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                  |                                                                        |                                 |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                |                                                      |                                                                                                                                                         | Székrekedés**<br>Szájszárazság**                                                                                                                                 |                                                                        |                                 |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    |                                                      | Bőrkiütés <sup>i</sup>                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                  |                                                                        | Angiooedema                     |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |                                                      | Hátfájás*                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                  |                                                                        |                                 |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                |                                                      | Dysuria<br>Polyuria <sup>*,e</sup>                                                                                                                      | Nocturia**                                                                                                                                                       |                                                                        | Tubulo-interstitialis nephritis |
| A nemi szervekkel és az emlővel kapcsolatos betegségek és tünetek     |                                                      |                                                                                                                                                         | Vulvovaginális pruritus**<br>Genitális pruritus**                                                                                                                |                                                                        |                                 |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                                                      | Emelkedett haematocrit-érték <sup>f</sup><br>A kreatinin renális clearance-e csökkent a kezelés elkezdésekor <sup>a</sup><br>Dyslipidaemia <sup>g</sup> | Emelkedett kreatininszint a vérben a kezelés elkezdésekor <sup>**,a</sup><br>Emelkedett karbamidszint a vérben <sup>**</sup><br>Testtömegcsökkenés <sup>**</sup> |                                                                        |                                 |

<sup>a</sup>További információkért lásd az alábbi, megfelelő alpontokat.

<sup>b</sup>A vulvovaginitis, a balanitis és az ezekkel összefüggő genitális infekciók közé tartozó előre meghatározott, preferált szakkifejezések pl.: vulvovaginális mycoticus fertőzés, vaginális fertőzés, balanitis, gombás genitális fertőzés, vulvovaginális candidiasis, vulvovaginitis, candida balanitis, genitális candidiasis, genitális fertőzés, férfi genitális fertőzés, penis fertőzés, vulvitis, bakteriális vaginitis, abscessus vulvae.

<sup>c</sup>A húgyúti fertőzés a következő preferált szakkifejezéseket foglalja magába, a bejelentési gyakoriság szerinti sorrendben: húgyúti fertőzés, cystitis, Escherichia húgyúti fertőzés, genitourinális fertőzés, pyelonephritis, trigonitis, urethritis, vesefertőzés és prostatitis.

<sup>d</sup>A volumendeplicióhoz tartozó előre meghatározott, preferált szakkifejezések pl.: dehydration, hypovolaemia, hypotensio.

<sup>e</sup>A polyuriához tartozó preferált szakkifejezések: pollakisuria, polyuria, megnövekedett vizelettermelés.

<sup>f</sup>A vizsgálat megkezdésétől a haematocrit-értékben bekövetkezett átlagos változás 2,30% volt a 10 mg dapagliflozin, míg -0,33% a placebo esetén. 55% fölötti haematocrit-értéket a 10 mg dapagliflozinnal kezelt vizsgálati alanyok 1,3%-ánál, míg a placebóval kezelt vizsgálati alanyok 0,4%-ánál jelentettek.

<sup>a</sup>A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett átlagos százalékos változás a 10 mg dapagliflozin esetén a placebohoz képest sorrendben a következő volt: összkoleszterinszint 2,5% versus -0,0%; HDL-koleszterinszint 6,0% versus 2,7%; LDL-koleszterinszint 2,9% versus -1,0%; triglyceridek -2,7% versus -0,7%.

<sup>b</sup>Lásd 4.4 pont.

<sup>i</sup>A mellékhatást a forgalomba hozatalt követően azonosították. A bőrkiütés, a klinikai vizsgálatokban gyakoriság szerint felsorolt, következő preferált szakkifejezéseket foglalta magába: bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculo-papularis bőrkiütés, pustularis bőrkiütés, hólyagos bőrkiütés és erythemás bőrkiütés. Az aktív és placebokontrollos klinikai vizsgálatokban (dapagliflozin, N = 5936, összes kontroll, N = 3403), sorrendben a bőrkiütés gyakorisága hasonló volt a dapagliflozin (1,4%) és az összes kontroll (1,4%) esetén.

<sup>j</sup>A cardiovascularis végpontú (DECLARE) vizsgálatban a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél jelentették. A gyakoriság az évenkénti arányon alapul.

\*A betegek  $\geq 2\%$ -ánál és a placebohoz viszonyítva  $\geq 0,1\%$ -kal több és legalább 3-mal több, 10 mg dapagliflozin kapó betegnél jelentették.

\*\*A betegek  $\geq 0,2\%$ -ánál és a placebohoz viszonyítva  $\geq 0,1\%$ -kal több és legalább 3-mal több, 10 mg dapagliflozint kapó betegnél jelentették a vizsgálat a vizsgálati kezeléssel lehetségesen összefüggő, valószínűleg összefüggő vagy összefüggő esetként.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### Vulvovaginitis, balanitis és az ezekkel összefüggő genitális infekciók

A 13 vizsgálat összesített biztonságossági adatai alapján vulvovaginitisről, balanitisről és az ezekkel összefüggő genitális infekciókról a 10 mg dapagliflozinnal kezelt betegek 5,5%-ánál, míg a placebo kapók 0,6%-ánál számoltak be. A legtöbb fertőzés enyhe - közepesen súlyos volt, a betegek reagáltak a standard kezeléssel végzett első kúrára, és ez csak ritkán tette szükségessé a dapagliflozin-kezelés abbahagyását. Ezek a fertőzések gyakoribbak voltak nőknél (sorrendben 8,4% a dapagliflozin és 1,2% a placebo esetében), és azoknál a betegeknél, akiknek a korábbi anamnézisében már ilyen szerepelt, nagyobb valószínűséggel fordult elő ismétlődő infekció.

A DECLARE-vizsgálatban a genitális fertőzés súlyos nemkívánatos eseményben szenvedő betegek száma csekély volt, és egyensúlyban volt: egyaránt 2 beteg a dapagliflozin- és a placebocsoportban is.

A DAPA-HF-vizsgálatnál a dapagliflozin-csoportban egyetlen betegnél sem számoltak be genitális fertőzésről, mint súlyos nemkívánatos eseményről, és egy betegnél számoltak be a placebocsoportban. A dapagliflozin-csoportban 7 beteg (0,3%) volt, akiknél a genitális fertőzések miatti nemkívánatos események a kezelés abbahagyásához vezettek, míg a placebocsoportban nem volt ilyen beteg. A DELIVER-vizsgálatban minden terápiás csoportban egy betegnél ( $< 0,1\%$ ) számoltak be genitális fertőzésről, mint súlyos nemkívánatos eseményről. Volt 3 beteg (0,1%), akiknél a genitális fertőzés miatti nemkívánatos események a kezelés abbahagyásához vezettek a dapagliflozin-csoportban, és nem volt ilyen beteg a placebocsoportban.

A DAPA-CKD-vizsgálatban 3 (0,1%) betegnek volt genitális fertőzése mint súlyos nemkívánatos eseménye a dapagliflozin-csoportban, és egyénél sem fordult elő a placebocsoportban. A dapagliflozin-csoportban 3 beteg (0,1%) volt, akiknél a genitális fertőzések miatti nemkívánatos események a kezelés abbahagyásához vezettek, és nem volt ilyen beteg a placebocsoportban. Genitális fertőzésről mint súlyos nemkívánatos eseményről vagy genitális fertőzés miatt a kezelés abbahagyásához vezető nemkívánatos eseményről egyetlen, nem diabeteses betegnél sem számoltak be.

Genitális infekciókkal egyidejűleg előforduló phimosis/szerzett phimosis eseteit jelentették, és néhány esetben körülmételésre volt szükség.

#### A gát nekrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena)

Az SGLT2-gátlókat szedő betegeknél, beleértve a dapagliflozint is, a forgalomba hozatalt követően a gát nekrotizáló fasciitist (más néven Fournier-gangraena) jelentették (lásd 4.4 pont).

A DECLARE-vizsgálatban, amelyben 17 160, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteget kezeltek és az expozíció medián időtartama 48 hónap volt, összesen 6 esetben jelentettek

Fournier-gangraena-t, egy alkalommal a dapagliflozinnal kezelt csoportban és öt alkalommal a placebo-csoportban.

### Hypoglykaemia

A hypoglykaemia gyakorisága a diabetes mellitusban végzett klinikai vizsgálatokban az alkalmazott háttérkezelés típusától függött.

A dapagliflozinnal monoterápiában és a metforminhoz vagy a szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) kiegészítésként adott kezeléssel végzett vizsgálatokban a hypoglykaemia nem jelentős epizódjainak gyakorisága a legfeljebb 102 hetes kezelés esetén a terápiás csoportok között hasonló (< 5%) volt, beleértve a placebót is. Az összes vizsgálatban a jelentős hypoglykaemiás események nem gyakoriak, és a dapagliflozinnal vagy placebóval kezelt csoportokban hasonlóak voltak. A szulfonilureához kiegészítésként adott és az inzulinhoz kiegészítésként adott kezelésekkal végzett vizsgálatokban magasabb volt a hypoglykaemia aránya (lásd 4.5 pont).

A glimepiridhez kiegészítésként adott kezeléssel végzett egyik vizsgálatban a 24., illetve a 48. héten a hypoglykaemia nem jelentős epizódjairól gyakrabban számoltak be a 10 mg dapagliflozin plusz glimepiriddel kezelt csoportban (6,0%, illetve 7,9%), mint a placebo plusz glimepirid csoportban (2,1%, illetve 2,1%).

Az inzulinhoz kiegészítésként adott kezeléssel végzett egyik vizsgálatban a 10 mg dapagliflozinnal plusz inzulinnal kezelt betegeknél a jelentett jelentős hypoglykaemiás epizódok aránya 0,5% volt a 24. héten, és 1,0% volt a 104. héten, és a placebóval plusz inzulinnal kezelt csoport betegeinél 0,5% volt a 24. és a 104. héten. A 10 mg dapagliflozinnal plusz inzulinnal kezelt betegek 40,3%-ánál számoltak be nem jelentős hypoglykaemiás epizódokról a 24. héten, és 53,1%-ánál a 104. héten, míg a placebót plusz inzulint kapó betegeknél ez sorrendben 34,0% és 41,6% volt.

A metforminhoz és egy szulfonilureához kiegészítésként adott kezeléssel végzett vizsgálatban, legfeljebb 24 hét alatt, nem jelentettek jelentős hypoglykaemiás epizódokat. A 10 mg dapagliflozinnal plusz metforminnal és szulfonilureával kezelt betegek 12,8%-ánál számoltak be nem jelentős hypoglykaemiás epizódokról, míg a placebót plusz metformint és szulfonilureát kapó betegeknél ez 3,7% volt.

A DECLARE-vizsgálatban nem figyelték meg a dapagliflozin-kezelés mellett a major hypoglykaemia placebohoz viszonyított, fokozott kockázatát. Major hypoglykaemiás eseményekről a dapagliflozinnal kezelt betegek közül 58-nál (0,7%), míg a placebóval kezelt betegek közül 83-nál (1,0%) számoltak be.

A DAPA-HF-vizsgálatban major hypoglykaemiás eseményekről 4 betegnél (0,2%) számoltak be mind a dapagliflozinnal, mind a placebóval kezelt csoportban. A DELIVER-vizsgálatban major hypoglykaemiás eseményekről 6 betegnél (0,2%) számoltak be a dapagliflozin-csoportban, és 7-nél (0,2%) a placebocsoportban. Major hypoglykaemiás eseményeket csak a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél észleltek.

A DAPA-CKD-vizsgálatban hypoglykaemiás major eseményekről 14 betegnél (0,7%) számoltak be a dapagliflozin-csoportban, és 28 betegnél (1,3%) a placebocsoportban, és csak a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél észlelték.

### Volumendepléció

A 13 vizsgálat összesített biztonságossági adatai alapján a volumendeplécióra utaló reakciókról (beleértve a dehidrátióról, hypovolaemiáról vagy hypotensióról szóló jelentéseket) számoltak be a 10 mg dapagliflozinnal kezelt betegek 1,1%-ánál és a placebót kapók 0,7%-ánál: súlyos reakciók a betegek < 0,2%-ánál alakultak ki, és a 10 mg dapagliflozin és placebo között egyensúlyban voltak (lásd 4.4 pont).

A DECLARE-vizsgálatban azoknak a betegeknél a száma, akiknél volumendeplécióra utaló események fordultak elő, egyensúlyban volt a terápiás csoportok között: 213 (2,5%) a dapagliflozin-,

és 207 (2,4%) a placebocsoportban. Súlyos nemkívánatos eseményekről a dapagliflozin-csoportban 81 (0,9%), míg a placebocsoportban 70 (0,8%) esetben számoltak be. Az események általában egyensúlyban voltak a terápiás csoportok között, az életkor, a vízhajtó alkalmazása, a vérnyomás és az angiotenzin konvertáló enzim-inhibitorok (ACE-I)/1-es típusú angiotenzin-II receptor blokkolók (ARB) alkalmazása szerinti alcsoportokban is. Az olyan betegeknek, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt, 19 súlyos, volumendeplécióra utaló nemkívánatos esemény volt a dapagliflozin-csoportban, és 13 ilyen esemény a placebocsoportban.

A DAPA-HF-vizsgálatban a volumendeplécióra utaló eseményekkel bíró betegek száma 170 (7,2%) volt a dapagliflozin-csoportban, és 153 volt (6,5%) a placebocsoportban. Kevesebb betegnek volt volumendeplécióra utaló tünetekkel járó súlyos eseménye a dapagliflozin-csoportban (23 [1,0%]), mint a placebocsoportban (38 [1,6%]). Az eredmények hasonlóak voltak, tekintet nélkül a diabetes meglétére a vizsgálat megkezdésekor, valamint a kiindulási eGFR-re. A DELIVER-vizsgálatban a volumendeplécióra utaló, súlyos események tüneteivel bíró betegek száma 35 (1,1%) volt a dapagliflozin-csoportban, és 31 volt (1,0%) a placebocsoportban.

A DAPA-CKD-vizsgálatban a volumendeplécióra utaló eseményekkel bíró betegek száma 120 (5,6%) volt a dapagliflozin-csoportban, és 84 volt (3,9%) a placebocsoportban. 16 (0,7%) betegnek volt volumendeplécióra utaló tünetekkel járó súlyos eseménye a dapagliflozin-csoportban, és 15 betegnek (0,7%) a placebocsoportban.

#### Diabeteses ketoacidosis 2-es típusú diabetes mellitusban

A DECLARE-vizsgálatban, amelyben az expozíció medián időtartama 48 hónap volt, diabeteses ketoacidosis 27 betegnél jelentettek a 10 mg-os dapagliflozin-, és 12 betegnél jelentettek a placebocsoportban. Az események a vizsgálati periódus alatt egyenletesen fordultak elő. A dapagliflozin-csoportban a diabeteses ketoacidosis mutató 27 beteg közül 22 egyidejűleg inzulin-kezelést is kapott az adott időpontban. A 2-es típusú diabetes mellitus esetén a ketoacidosis lehetséges bekövetkezése várható (lásd 4.4 pont).

A DAPA-HF-vizsgálatban diabeteses ketoacidosisról 3 betegnél számoltak be, akik 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedtek a dapagliflozin-csoportban, és egyetlen betegnél sem jelentettek DKA-t a placebocsoportban. A DELIVER-vizsgálatban diabeteses ketoacidosis eseményről két, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegnek számoltak be a dapagliflozin-csoportban, és egyetlen betegnél sem a placebocsoportban.

A DAPA-CKD-vizsgálatban diabeteses ketoacidosis eseményekről nem számoltak be egyetlen betegnél sem a dapagliflozin-csoportban, és két, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegnek viszont beszámoltak a placebocsoportban.

#### Húgyúti fertőzések

A 13 vizsgálat összesített biztonságossági adatai alapján a placebohoz viszonyítva a 10 mg dapagliflozin esetén gyakrabban számoltak be húgyúti fertőzésekről (sorrendben 4,7% versus 3,5%, lásd 4.4 pont). A legtöbb fertőzés enyhe - közepesen súlyos volt, a betegek reagáltak a standard kezeléssel végzett első kúrára, és ez csak ritkán tette szükségessé a dapagliflozin-kezelés abbahagyását. Ezek a fertőzések gyakoribbak voltak nőknél, és azoknál a betegeknek, akiknek a korábbi anamnézisében ilyen szerepelt, nagyobb valószínűséggel fordult elő ismétlődő infekció.

A DECLARE-vizsgálatban súlyos húgyúti fertőzésekről kevésbé gyakran számoltak be a 10 mg dapagliflozin-kezelés mellett, szemben a placeboval, ami sorrendben 79 (0,9%) esemény, illetve 109 (1,3%) esemény volt.

A DAPA-HF-vizsgálatban a húgyúti fertőzések súlyos, nemkívánatos eseményekkel bíró betegek száma 14 (0,6%) volt a dapagliflozin-csoportban, és 17 volt (0,7%) a placebocsoportban. A dapagliflozin-csoportban és a placebocsoportban is egyaránt 5-5 olyan beteg (0,2%) volt, akiknél a húgyúti fertőzések miatti nemkívánatos események a kezelés abbahagyásához vezettek. A DELIVER-vizsgálatban a húgyúti fertőzések súlyos, nemkívánatos eseményekkel bíró betegek száma 41 (1,3%) volt a dapagliflozin-csoportban, és 37 volt (1,2%) a placebocsoportban. Volt 13 beteg

(0,4%), akiknél a húgyúti fertőzések miatti nemkívánatos események a kezelés abbahagyásához vezettek a dapagliflozin-csoportban, és 9 (0,3%) ilyen beteg volt a placebocsoportban.

A DAPA-CKD-vizsgálatban a húgyúti fertőzések súlyos, nemkívánatos eseményekkel bíró betegek száma 29 (1,3%) volt a dapagliflozin-csoportban, és 18 volt (0,8%) a placebocsoportban. A dapagliflozin-csoportban 8 (0,4%) beteg volt, akiknél a húgyúti fertőzések miatti nemkívánatos események a kezelés abbahagyásához vezettek, és 3 (0,1%) ilyen beteg volt a placebocsoportban. A nem diabeteses betegeknél a húgyúti fertőzések súlyos, nemkívánatos eseményeinek vagy a kezelés abbahagyásához vezető húgyúti fertőzések miatti nemkívánatos események száma hasonló volt a terápiás csoportok között (6 [0,9%] versus 4 [0,6%] a súlyos nemkívánatos események esetén, és 1 [0,1%] versus 0 a kezelés abbahagyásához vezető nemkívánatos események esetén, sorrendben a dapagliflozin- és a placebocsoportban).

#### Emelkedett kreatininszint

Az emelkedett kreatininszinttel kapcsolatos mellékhatásokat csoportosították (például a csökkent renális kreatinin-clearance, a vesekárosodás, a vér emelkedett kreatininszintje és a csökkent glomeruláris filtrációs ráta). A 13 vizsgálatból álló biztonságossági adathalmazban a mellékhatások ezen csoportját a 10 mg dapagliflozint kapó betegek 3,2%-ánál, míg a placebót kapó betegek 1,8%-ánál jelentették. A normális veseműködésű vagy az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek (kiindulási eGFR  $\geq 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) esetén a mellékhatások ezen csoportját a 10 mg dapagliflozint kapó betegek 1,3%-ánál, míg a placebót kapó betegek 0,8%-ánál jelentették. Ezek a mellékhatások gyakoribbak voltak azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR kiindulási értéke  $\geq 30$  és  $< 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt (18,5% a 10 mg dapagliflozin, illetve 9,3% a placebo esetén).

Azoknak a betegeknél a további vizsgálata, akiknél vesével kapcsolatos nemkívánatos események jelentkeztek, azt mutatta, hogy legtöbbjüknek a szérum kreatininszintjének változása a kiindulási értékhez képest  $\leq 44$  mikromol/l ( $\leq 0,5$  mg/dl) volt. A kreatininszint emelkedése általában átmeneti volt a folyamatos kezelés során, vagy reverzibilis volt a kezelés leállítása után.

A DECLARE-vizsgálatban, beleértve az időseket és a vesekárosodásban szenvedő betegeket is (eGFR kevesebb mint 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>), az eGFR az idő múlásával mindkét terápiás csoportban csökkent. Az első évben az átlagos eGFR kissé alacsonyabb volt, és a negyedik évben az átlagos eGFR kismértékben magasabb volt a dapagliflozin-csoportban, mint a placebocsoportban.

A DAPA-HF- és DELIVER-vizsgálatokban az eGFR az idő múlásával egyaránt csökkent, mind a dapagliflozin-csoportban, mind a placebocsoportban. A DAPA-HF-vizsgálatban az átlagos eGFR kezdeti csökkenése -4,3 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt a dapagliflozin-csoportban, és -1,1 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt a placebocsoportban. A 20. hónapban az eGFR-ben a kiindulási értékhez viszonyított változás hasonló volt a terápiás csoportok között: -5,3 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> a dapagliflozin, és -4,5 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> a placebo esetén. A DELIVER-vizsgálatban az átlagos eGFR-csökkenés az első hónapra -3,7 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt a dapagliflozin-csoportban, és -0,4 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt a placebocsoportban. A 24. hónapban az eGFR-ben a kiindulási értékhez viszonyított változás hasonló volt a terápiás csoportok között: -4,2 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt a dapagliflozin-csoportban, és -3,2 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt a placebocsoportban.

A DAPA-CKD-vizsgálatban az eGFR az idő múlásával egyaránt csökkent, mind a dapagliflozin-csoportban, mind a placebocsoportban. Az átlagos eGFR kezdeti (14. nap) csökkenése -4,0 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt a dapagliflozin-csoportban, és -0,8 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt a placebocsoportban. A 28. hónapban az eGFR-ben a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás -7,4 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt a dapagliflozin-csoportban, és -8,6 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt a placebocsoportban.

#### Gyermekek és serdülők

Egy 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 10 éves és idősebb gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a dapagliflozin megfigyelt biztonságossági profilja hasonló volt ahhoz, amit a felnőttekkel végzett vizsgálatokban észleltek.

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túladagolás**

A dapagliflozin egészséges alanyoknál egyetlen, legfeljebb 500 mg-os per os dóziséig (ami a maximális ajánlott humán dózis 50-szerese) nem mutatott semmilyen toxicitást. Ezeknél a vizsgálati alanyoknál a dózistól függő időtartamon keresztül cukor volt kimutatható a vizeletben (az 500 mg-os dózis esetén legalább 5 napig), és nem számoltak be dehidrációról, hypotensióról vagy elektrolit-egyensúlyzavarról, és nem észleltek klinikailag jelentős, a QTc-távolságra gyakorolt hatást sem. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága a placebónál észlelthez hasonló volt. Azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol egészséges alanyoknak és 2-es típusú diabeteses betegeknek 2 hétig naponta egyszer legfeljebb 100 mg-os dózisokat adtak (ami a maximális ajánlott humán dózis 10-szerese), a hypoglykaemia előfordulási gyakorisága kissé magasabb volt, mint a placebo esetén, és nem volt dózisfüggő. A nemkívánatos események, köztük a dehydratio vagy a hypotensio aránya a placebo mellett észlelthez hasonló volt, és nem voltak a laboratóriumi paraméterekben bekövetkező, klinikailag jelentős, dózisfüggő változások, beleértve a szérum elektrolitszinteket és a vesefunkció biológiai markereit is.

Túladagolás esetén a beteg klinikai státuszától függő, megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni. A dapagliflozin haemodialysissal történő eltávolítását nem vizsgálták.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (SGLT2) inhibitorok, ATC kód: A10BK01

#### Hatásmechanizmus

A dapagliflozin az SGLT2-nek egy igen potens ( $K_i$ : 0,55 nM), szelektív és reverzibilis inhibitora.

Az SGLT2 dapagliflozinnal történő gátlása csökkenti a proximális renális tubulusokban a glükóz glomeruláris filtrátumból történő reabszorpcióját, a nátrium reabszorpció egyidejű csökkenésével, ami a glükóz vizelettel történő excretiójához és ozmotikus diuresishez vezet. Ezért a dapagliflozin fokozza a nátrium disztális tubulusokba történő transzportját, ami növeli a tubuloglomerularis feedback-et, és csökkenti az intraglomerularis nyomást. Ez, ozmotikus diuresissel kombinálva a volumen túlterhelés csökkenéséhez, csökkent vérnyomáshoz és alacsonyabb preload-hoz és afterload-hoz (végdiasztolés és végszisztolés rosthosszhoz) vezet, amelyeknek kedvező hatásai lehetnek a cardialis remodellingre, diasztolés funkcióra, és a vesefunkció megőrzésére. A dapagliflozin kedvező cardialis és renális hatásai nem kizárólag a vércukorszint-csökkentő hatástól függnének, és nem korlátozódnak csak a cukorbetegre, amint azt a DAPA-HF-, DELIVER- és a DAPA-CKD-vizsgálat is igazolta. További hatások közé tartozik a haematocrit emelkedése és a testtömeg csökkenése.

A dapagliflozin a vizelettel történő glükóz-excretióhoz vezető renális glükóz-reabszorpció csökkentésével egyaránt javítja az éhomi (fasting plasma glucose, FPG) és a posztprandiális plazma glükózszintet is. Ez, az első dózis után megfigyelt glükóz-excretio (glucosuriás hatás) a 24 órás adagolási intervallum alatt is folytatódik, és a kezelés időtartama alatt megmarad. Az ezen a mechanizmuson keresztül a vesék által kiürített glükóz mennyisége függ a vércukorszinttől és a GFR-től. Ezért a normális vércukorszintű alanyoknál a dapagliflozin hypoglykaemiát okozó hatása

csekély. A dapagliflozin nem rontja a hypoglykaemiára adott normális endogén glükóztermeléshez vezető válaszreakciót. A dapagliflozin az inzulin-secretiótól és az inzulin hatásától függetlenül hat. A dapagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban a béta-sejt funkciót értékelő homeosztázis modellben (HOMA béta-sejt) bekövetkező javulást észleltek.

Az SGLT2 szelektíven expresszálódik a vesékben. A dapagliflozin nem gátol más, a glükóz perifériás szövetekbe történő transzportjához fontos egyéb glükóz transzportereket, és > 1400-szor szelektívebben kötődik az SGLT2-höz, mint az SGLT1-hez, ami a glükóz felszívódásáért felelős, a belekben található legfontosabb transzporter.

#### Farmakodinámiás hatások

A dapagliflozin alkalmazását követően egészséges alanyoknál és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a vizeletbe kiválasztódó glükóz mennyiségének növekedését figyelték meg. Tizenkét hétig adott napi 10 mg-os dapagliflozin dózis mellett a 2-es típusú diabetes mellitusos betegeknél naponta megközelítőleg 70 g glükóz választódott ki a vizeletbe (ami napi 280 kcal-nak felel meg). A legfeljebb 2 évig tartó, napi 10 mg-os dapagliflozin adás mellett a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél tartós glükóz-excretióra utaló bizonyítékot észleltek.

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a dapagliflozin okozta, vizelettel történő glükóz-excretio ozmotikus diuresist, valamint a vizelet mennyiségének növekedését is okozta. A 10 mg dapagliflozinnal kezelt, 2-es típusú diabetes mellitusos betegeknél a vizelet mennyiségének növekedése a 12. héten is fennmaradt, és megközelítőleg napi 375 ml-t ért el. A vizelet mennyiségének növekedése a vizelettel történő nátrium-excretio kismértékű és átmeneti emelkedésével járt, ami nem okozott a szérum nátriumkoncentrációkban bekövetkező változást.

A vizelettel történő húgysav-excretio átmenetileg szintén fokozódott (3-7 napig), amit a szérum húgysavszint tartós csökkenése kísért. A 24. héten a szérum húgysavszint csökkenése -48,3 – -18,3  $\mu\text{mol/l}$ -es (-0,87 – -0,33 mg/dl-es) tartományba esett.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### 2-es típusú diabetes mellitus

A szénhidrátanyagcsere-egyensúlyban bekövetkező javulás, illetve a cardiovascularis és renalis morbiditás és mortalitás csökkenése integrált részét képezi a 2-es típusú diabetes kezelésének.

A dapagliflozin glykaemiás hatásosságának és biztonságosságának értékelésére tizennégy kettős vak, randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatot végeztek 7056, 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtt beteggel. Ezekben a vizsgálatokban 4737 beteget kezeltek dapagliflozinnal. Tizenkét vizsgálatban a kezelési időszak 24 hétig tartott, 8-nak a hosszú távú kiterjesztése 24 – 80 hét közé esett (így a vizsgálat teljes időtartama akár 104 hét volt), egy vizsgálatban a kezelési időszak 28 hét volt, és egy vizsgálat időtartama 52 hét volt, 52 hetes és 104 hetes, hosszú távú kiterjesztéssel (208 hetes teljes vizsgálati időtartam). A diabetes átlagos időtartama 1,4 – 16,9 év közé esett. A betegek 50%-ának volt enyhén beszűkült veseműködése, és 11%-ának volt közepes mértékben beszűkült veseműködése. A betegek 51%-a férfi, 84%-a fehér bőrű, 8%-a ázsiai, 4%-a fekete bőrű volt, és 4%-a tartozott más etnikai csoportba. A betegek 81%-ának volt a testtömeg-indexe (BMI)  $\geq 27$ . Ezenkívül két 12 hetes, placebokontrollós vizsgálatot végeztek nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetesben és hipertóniában szenvedő betegekkel.

Egy cardiovascularis végpontú vizsgálatot (DECLARE) végeztek a 10 mg dapagliflozinnal, a placebohoz viszonyítva, 17 160, olyan 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteggel, akiknek volt vagy nem volt igazolt cardiovascularis betegségük, hogy értékeljék a cardiovascularis és a renalis eseményekre gyakorolt hatást.

#### Szénhidrátanyagcsere-egyensúly *Monoterápia*



A dapagliflozin monoterápia biztonságosságának és hatásosságának értékelésére nem megfelelően beállított 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekkel végeztek egy kettős vak, placebokontrollos, 24 hetes időtartamú vizsgálatot (amelynek volt egy kiegészítő kiterjesztéses periódusa is). A napi egyszeri dapagliflozin-kezelés a HbA1c placebóhoz viszonyított, statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,0001$ ) csökkenését eredményezte (2. táblázat).

A kiterjesztési időszakban a HbA1c-csökkenés a 102. hétig mindvégig megmaradt (a vizsgálat megkezdésétől számított korrigált átlagos változás a 10 mg dapagliflozin esetén -0,61%, és a placebo esetén -0,17%).

**2. táblázat A dapagliflozin monoterápia placebokontrollos vizsgálatának eredményei a 24. héten (LOCF<sup>a</sup>)**

|                                                                    | Monoterápia              |         |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------|
|                                                                    | Dapagliflozin<br>10 mg   | Placebo |
| N <sup>b</sup>                                                     | 70                       | 75      |
| <b>HbA1c (%)</b>                                                   |                          |         |
| <b>Kiindulási érték (átlag)</b>                                    | 8,01                     | 7,79    |
| A vizsgálat megkezdésétől<br>bekövetkezett változás <sup>c</sup>   | -0,89                    | -0,23   |
| A placebóhoz viszonyított<br>különbség <sup>c</sup><br>(95%-os CI) | -0,66*<br>(-0,96; -0,36) |         |
| <b>A betegek, akik elérték (%):</b>                                |                          |         |
| <b>HbA1c &lt; 7%</b>                                               |                          |         |
| A kiindulási értékre korrigálva                                    | 50,8 <sup>s</sup>        | 31,6    |
| <b>Testtömeg (kg)</b>                                              |                          |         |
| Kiindulási érték (átlag)                                           | 94,13                    | 88,77   |
| A vizsgálat megkezdésétől<br>bekövetkezett változás <sup>c</sup>   | -3,16                    | -2,19   |
| A placebóhoz viszonyított<br>különbség <sup>c</sup><br>(95%-os CI) | -0,97<br>(-2,20; 0,25)   |         |

<sup>a</sup>LOCF: az utolsó észlelt adat alapján (a sürgősségi beavatkozást igénylő betegek mentését megelőzően) végzett elemzés

<sup>b</sup>Minden olyan randomizált beteg, aki a rövid távú kettős vak periódus alatt legalább egy dózist bevett a kettős vak vizsgálat vizsgálati gyógyszeréből.

<sup>c</sup>A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

\*p-érték < 0,0001 versus placebo

<sup>s</sup> A statisztikai szignifikanciát a másodlagos végpontok szekvenciális vizsgálati eljárása miatt nem értékelték.

#### *Kiegészítő kombinált kezelés*

Egy 52 hetes, (52 és 104 hetes kiterjesztési időszakokkal bővített) aktív-kontrollos non-inferioritási vizsgálatban a dapagliflozint a metforminhoz adott kiegészítő kezelésként értékelték, és a metforminhoz kiegészítő kezelésként adott szulfonilureával (glipizid) hasonlították össze a nem megfelelően beállított szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegeknél (HbA1c > 6,5% és ≤ 10%). Az eredmények a vizsgálat megkezdésétől az 52. hétig a HbA1c hasonló átlagos csökkenését mutatták, mint a glipizid esetén, ezzel igazolva a non-inferioritást (3. táblázat). A 104. héten a kiindulási HbA1c-től észlelt korrigált átlagos változás -0,32% volt a dapagliflozin, és -0,14% volt a glipizid esetén. A 208. héten a kiindulási HbA1c-től észlelt korrigált átlagos változás -0,10% volt a dapagliflozin, és -0,20% volt a glipizid esetén. Az 52., a 104. és a 208. héten a dapagliflozinnal kezelt betegek lényegesen kisebb arányánál (sorrendben 3,5%, 4,3% és 5,0%) észleltek legalább egy hypoglykaemiás eseményt, mint a glipiziddel kezelt csoportban (sorrendben 40,8%, 47,0% és 50,0%). A 104. és a 208. héten vizsgálatban maradó betegek aránya 56,2% és 39,7% volt a dapagliflozinnal kezelt csoportban, illetve 50,0% és 34,6% volt a glipiziddel kezelt csoportban.

**3. táblázat A metforminhoz kiegészítésként adott dapagliflozint, valamint a metforminhoz kiegészítésként adott glipizidet összehasonlító aktív-kontrollos vizsgálat 52. heti eredményei (LOCF<sup>a</sup>)**

| Paraméter                                                                               | Dapagliflozin<br>+ metformin       | Glipizid<br>+ metformin |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| N <sup>b</sup>                                                                          | 400                                | 401                     |
| <b>HbA1c (%)</b>                                                                        |                                    |                         |
| Kiindulási érték (átlag)                                                                | 7,69                               | 7,74                    |
| A vizsgálat megkezdésétől<br>bekövetkezett változás <sup>c</sup>                        | -0,52                              | -0,52                   |
| A glipizid + metformin kezeléshez<br>viszonyított különbség <sup>c</sup><br>(95%-os CI) | 0,00 <sup>d</sup><br>(-0,11; 0,11) |                         |
| <b>Testtömeg (kg)</b>                                                                   |                                    |                         |
| Kiindulási érték (átlag)                                                                | 88,44                              | 87,60                   |
| A vizsgálat megkezdésétől<br>bekövetkezett változás <sup>c</sup>                        | -3,22                              | 1,44                    |
| A glipizid + metformin kezeléshez<br>viszonyított különbség <sup>c</sup><br>(95%-os CI) | -4,65*<br>(-5,14; -4,17)           |                         |

<sup>a</sup>LOCF: az utolsó észlelt adat alapján végzett elemzés

<sup>b</sup>Olyan randomizált és kezelt betegek, akiknek a vizsgálat megkezdésekor és a vizsgálat megkezdése után legalább 1 hatásossági vizsgálati eredményük volt

<sup>c</sup>A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

<sup>d</sup>Non-inferior a glipizid + metformin kezeléshez képest

\*p-érték < 0,0001

A dapagliflozin akár a metforminhoz, akár a glimepiridhez, akár metforminhoz és egy szulfonilureához, akár a szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) vagy az inzulinhoz kiegészítő kezelésként történő hozzáadása a placebohoz képest a 24. héten a HbA1c statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte ( $p < 0,0001$ ; 4.; 5.; és 6. táblázat).

A 24. héten észlelt HbA1c-csökkenés a kiegészítő kezeléssel kombinált vizsgálatban (glimepirid és inzulin) a 48. heti adatok (glimepirid) és a legfeljebb 104. hétig nyert adatok (inzulin) szerint megmaradt. A 48. héten, amikor szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) adták, a vizsgálat megkezdésétől számított korrigált átlagos változás a dapagliflozin 10 mg esetén -0,30%, és a placebo esetén 0,38% volt. A metforminhoz kiegészítésként adott vizsgálatban a HbA1c-csökkenés a 102. hétig mindvégig megmaradt (a vizsgálat megkezdésétől számított korrigált átlagos változás a 10 mg esetén -0,78%, és a placebo esetén 0,02%). A 104. héten az inzulin esetén (kiegészítésként *per os* adott glükózszint-csökkentő gyógyszerekkel vagy azok nélkül) a kiindulási HbA1c-től észlelt korrigált átlagos változás a 10 mg dapagliflozin mellett -0,71% és a placebo mellett -0,06% volt. A 48. és a 104. héten az inzulin dózis a kiindulási értékhez képest stabil, átlagosan napi 76 NE értéken maradt a 10 mg dapagliflozinnal kezelt betegeknél. A placebocsoportban a kiindulási értékhez képest sorrendben egy átlagosan 10,5 NE/nap és 18,3 NE/nap emelkedés volt (84 és 92 NE/nap átlagos középértékű dózis) a 48. és a 104. héten. A 104. héten vizsgálatban maradó betegek aránya 72,4% volt a 10 mg dapagliflozinnal kezelt csoportban, és 54,8% volt a placebocsoportban.

**4. táblázat A metforminhoz vagy a szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) kiegészítő kezelésként hozzáadott dapagliflozin kombináció placebokontrollos vizsgálati eredményei a 24. héten (LOCF<sup>a</sup>)**

|                                                                     | Kiegészítő kombináció    |         |                                                                      |         |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------|---------|
|                                                                     | Metformin <sup>1</sup>   |         | DPP-4 gátló<br>(szitagliptin <sup>2</sup> ) ± metformin <sup>1</sup> |         |
|                                                                     | Dapagliflozin<br>10 mg   | Placebo | Dapagliflozin<br>10 mg                                               | Placebo |
| <b>N<sup>b</sup></b>                                                | 135                      | 137     | 223                                                                  | 224     |
| <b>HbA1c (%)</b>                                                    |                          |         |                                                                      |         |
| Kiindulási<br>érték (átlag)                                         | 7,92                     | 8,11    | 7,90                                                                 | 7,97    |
| Változás a<br>kiindulási<br>értékhez<br>képest <sup>c</sup>         | -0,84                    | -0,30   | -0,45                                                                | 0,04    |
| Placebóhoz<br>viszonyított<br>különbség <sup>c</sup><br>(95%-os CI) | -0,54*<br>(-0,74; -0,34) |         | -0,48*<br>(-0,62; -0,34)                                             |         |
| <b>A betegek (%),<br/>akik elérték:<br/>HbA1c &lt; 7%</b>           |                          |         |                                                                      |         |
| A kiindulási<br>értékre<br>korrigálva                               | 40,6**                   | 25,9    |                                                                      |         |
| <b>Testtömeg (kg)</b>                                               |                          |         |                                                                      |         |
| Kiindulási<br>érték (átlag)                                         | 86,28                    | 87,74   | 91,02                                                                | 89,23   |
| Változás a<br>kiindulási<br>értékhez<br>képest <sup>c</sup>         | -2,86                    | -0,89   | -2,14                                                                | -0,26   |
| Placebóhoz<br>viszonyított<br>különbség <sup>c</sup><br>(95%-os CI) | -1,97*<br>(-2,63; -1,31) |         | -1,89*<br>(-2,37; -1,40)                                             |         |

<sup>1</sup>Metformin ≥ 1500 mg/nap; <sup>2</sup>szitagliptin 100 mg/nap

<sup>a</sup>LOCF: az utolsó észlelt adat alapján (a sürgősségi beavatkozást igénylő betegek mentését megelőzően) végzett elemzés

<sup>b</sup>Minden olyan randomizált beteg, aki a rövid távú kettős vak periódus alatt legalább egy dózist bevett a kettős vak vizsgálat vizsgálati gyógyszeréből.

<sup>c</sup>A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

\*p-érték < 0,0001 versus placebo + per os glükózsztint-csökkentő gyógyszer

\*\*p-érték < 0,05 versus placebo + per os glükózsztint-csökkentő gyógyszer

**5. táblázat A szulfonilureához (glimepirid) vagy a metforminhoz és egy szulfonilureához kiegészítő kezelésként hozzáadott dapagliflozin kombináció 24 hetes placebokontrollos vizsgálati eredményei**

|                                                                  | Kiegészítő kombináció                       |         |                                           |         |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------|-------------------------------------------|---------|
|                                                                  | Szulfonilurea<br>(glimepirid <sup>1</sup> ) |         | Szulfonilurea<br>+ metformin <sup>2</sup> |         |
|                                                                  | Dapagliflozin<br>10 mg                      | Placebo | Dapagliflozin<br>10 mg                    | Placebo |
| <b>N<sup>a</sup></b>                                             | 151                                         | 145     | 108                                       | 108     |
| <b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>                                     |                                             |         |                                           |         |
| Kiindulási érték (átlag)                                         | 8,07                                        | 8,15    | 8,08                                      | 8,24    |
| Változás a kiindulási<br>értékhez képest <sup>c</sup>            | -0,82                                       | -0,13   | -0,86                                     | -0,17   |
|                                                                  | -0,68*                                      |         | -0,69*                                    |         |
| Placebóhoz viszonyított<br>különbség <sup>c</sup><br>(95%-os CI) | (-0,86; -0,51)                              |         | (-0,89; -0,49)                            |         |
| <b>A betegek (%), akik<br/>elérték:</b>                          |                                             |         |                                           |         |
| <b>HbA1c &lt; 7%<sup>d</sup></b>                                 | 31,7*                                       | 13,0    | 31,8*                                     | 11,1    |
| A kiindulási értékre<br>korigálva                                |                                             |         |                                           |         |
| <b>Testtömeg (kg)<br/>(LOCF)<sup>d</sup></b>                     |                                             |         |                                           |         |
| Kiindulási érték (átlag)                                         | 80,56                                       | 80,94   | 88,57                                     | 90,07   |
| Változás a kiindulási<br>értékhez képest <sup>c</sup>            | -2,26                                       | -0,72   | -2,65                                     | -0,58   |
|                                                                  | -1,54*                                      |         | -2,07*                                    |         |
| Placebóhoz viszonyított<br>különbség <sup>c</sup><br>(95%-os CI) | (-2,17; -0,92)                              |         | (-2,79; -1,35)                            |         |

<sup>1</sup>glimepirid 4 mg/nap; <sup>2</sup>metformin (azonnali vagy elnyújtott hatóanyag-leadású formák)  $\geq$  1500 mg/nap plusz a szulfonilurea maximálisan tolerált dózisa a bevonást megelőzően legalább 8 hétig, amelynek legalább a maximális dózis felének kell lennie.

<sup>a</sup>Olyan randomizált és kezelt betegek, akiknek a vizsgálat megkezdésekor és a vizsgálat megkezdése után legalább 1 hatásossági vizsgálati eredményük volt

<sup>b</sup>1. és 2. oszlopok, HbA1c elemzése LOCF analízissel (lásd d. lábjegyzet); 3. és 4. oszlopok, HbA1c elemzése LRM analízissel (lásd e. lábjegyzet)

<sup>c</sup>A kiindulási értékre korigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

<sup>d</sup>LOCF: az utolsó észlelt adat alapján (a sürgősségi beavatkozást igénylő betegek mentését megelőzően) végzett elemzés

<sup>e</sup>LRM: Longitudinális ismételt méréseken alapuló analízis

\*p-érték < 0,0001 versus placebo + per os glükózzint-csökkentő gyógyszer

**6. táblázat A dapagliflozin (önmagában vagy per os glükózsint-csökkentő gyógyszerrel együtt) inzulinnal történő kombinációjának placebokontrollos vizsgálati eredményei a 24. héten (LOCF<sup>a</sup>)**

| <b>Paraméter</b>                                                                  | <b>10 mg Dapagliflozin<br/>+ inzulin<br/>± per os<br/>glükózsint-csökkentő<br/>gyógyszerek<sup>2</sup></b> | <b>Placebo<br/>+ inzulin<br/>± per os<br/>glükózsint-csökkentő<br/>gyógyszerek<sup>2</sup></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>N<sup>b</sup></b>                                                              | 194                                                                                                        | 193                                                                                            |
| <b>HbA1c (%)</b>                                                                  |                                                                                                            |                                                                                                |
| Kiindulási érték (átlag)                                                          | 8,58                                                                                                       | 8,46                                                                                           |
| A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás <sup>c</sup>                     | -0,90                                                                                                      | -0,30                                                                                          |
| Placebóhoz viszonyított különbség <sup>c</sup><br>(95%-os CI)                     | -0,60*<br>(-0,74; -0,45)                                                                                   |                                                                                                |
| <b>Testtömeg (kg)</b>                                                             |                                                                                                            |                                                                                                |
| Kiindulási érték (átlag)                                                          | 94,63                                                                                                      | 94,21                                                                                          |
| A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás <sup>c</sup>                     | -1,67                                                                                                      | 0,02                                                                                           |
| Placebóhoz viszonyított különbség <sup>c</sup><br>(95%-os CI)                     | -1,68*<br>(-2,19; -1,18)                                                                                   |                                                                                                |
| <b>Átlagos napi inzulin dózis (NE)<sup>1</sup></b>                                |                                                                                                            |                                                                                                |
| Kiindulási érték (átlag)                                                          | 77,96                                                                                                      | 73,96                                                                                          |
| A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás <sup>c</sup>                     | -1,16                                                                                                      | 5,08                                                                                           |
| Placebóhoz viszonyított különbség <sup>c</sup><br>(95%-os CI)                     | -6,23*<br>(-8,84; -3,63)                                                                                   |                                                                                                |
| Azok a betegek, akiknél az átlagos napi inzulin dózis csökkenése legalább 10% (%) | 19,7**                                                                                                     | 11,0                                                                                           |

<sup>a</sup>LOCF: az utolsó észlelt adat (ha szükség volt az inzulin dózis emelésére, akkor az első emelés előtti vagy aznapi) alapján végzett elemzés

<sup>b</sup>Minden olyan randomizált beteg, aki a rövid távú kettős vak periódus alatt legalább egy dózist bevett a kettős vak vizsgálat vizsgálati gyógyszeréből.

<sup>c</sup>A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga és per os glükózsint-csökkentő gyógyszer alkalmazásának előfordulása

\*p-érték < 0,0001 versus placebo + inzulin ± per os glükózsint-csökkentő gyógyszer

\*\*p-érték < 0,05 versus placebo + inzulin ± -per os glükózsint-csökkentő gyógyszer

<sup>1</sup>Az inzulin adagolási rendek (beleértve a rövid hatású, az intermedier és a bazális inzulinokat) emelése csak akkor volt megengedett, ha a betegek megfeleltek az előre meghatározott éhomi plazma glükóz kritériumoknak.

<sup>2</sup>A vizsgálat megkezdésekor a betegek 50%-a volt inzulin monoterápián, 50%-a kapott 1 vagy 2 per os glükózsint-csökkentő gyógyszert az inzulin mellé: ebből az utóbbi csoportból 80% kapott csak metformint, 12% kapott metformint és szulfonilurea-kezelést, és a többi más per os glükózsint-csökkentő gyógyszert kapott.

*Metforminnal kombinációban adva, gyógyszeres kezelésben korábban nem részesült betegeknél*  
Összesen 1236, gyógyszeres kezelésben korábban nem részesült, nem megfelelően beállított, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg (HbA1c ≥ 7,5% és ≤ 12%) vett részt két, aktív-kontrollos, 24 hetes vizsgálatban, a dapagliflozin (5 mg és 10 mg) és a metformin kombináció hatásosságának és

biztonságosságának értékelésére a gyógyszeres kezelésben korábban nem részesült betegeknek, az önállóan adott készítményekhez viszonyítva.

A 10 mg dapagliflozin és a metformin (legfeljebb 2000 mg/nap) kombinációjával végzett kezelés a HbA1c-érték statisztikailag szignifikáns mértékű javulását eredményezte (lásd 7. táblázat), valamint az éhomi plazma glükózszint (az önállóan adott készítményekhez képest) és a testtömeg (metforminhoz képest) nagyobb mértékű csökkenéséhez vezetett.

**7. táblázat A dapagliflozin és a metformin kombinációs kezelés eredményei egy aktív-kontrollos vizsgálatban a 24. héten (LOCF<sup>a</sup>), a gyógyszeres kezelésben korábban nem részesült betegeknek**

| Paraméter                                                        | Dapagliflozin<br>10 mg +<br>Metformin | Dapagliflozin<br>10 mg | Metformin        |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|------------------|
| N <sup>b</sup>                                                   | 211 <sup>b</sup>                      | 219 <sup>b</sup>       | 208 <sup>b</sup> |
| <b>HbA1c (%)</b>                                                 |                                       |                        |                  |
| Kiindulási érték (átlag)                                         | 9,10                                  | 9,03                   | 9,03             |
| A vizsgálat megkezdésétől<br>bekövetkezett változás <sup>c</sup> | -1,98                                 | -1,45                  | -1,44            |
| A dapagliflozinhoz viszonyított<br>különbség <sup>c</sup>        | -0,53*                                |                        |                  |
| (95%-os CI)                                                      | (-0,74; -0,32)                        |                        |                  |
| A metforminhoz viszonyított<br>különbség <sup>c</sup>            | -0,54*                                | -0,01                  |                  |
| (95%-os CI)                                                      | (-0,75; -0,33)                        | (-0,22; 0,20)          |                  |

<sup>a</sup>LOCF: az utolsó észlelt (a vizsgálatból kiemelt betegek kiemelése előtti) adat alapján végzett elemzés.

<sup>b</sup>Minden olyan randomizált beteg, aki a rövid távú kettős vak periódus alatt legalább egy dózist bevett a kettős vak vizsgálati gyógyszerből.

<sup>c</sup>A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga.

\*p-érték <0,0001.

#### *Elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kombinált kezelés*

Egy 28 hetes, kettős vak, aktív komparátor-kontrollos vizsgálatban a dapagliflozin és az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid (egy GLP-1-receptor agonista) kombinációt hasonlították össze az önmagában adott dapagliflozinnal és az önmagában adott elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal olyan betegeknek, akiknél a metformin monoterápia inadekvát glykaemiás kontrollt eredményezett (HbA1c  $\geq$  8% és  $\leq$  12%). A kiindulási értékhez képest az összes terápiás csoportban csökkent a HbA1c-szint. A 10 mg dapagliflozin és az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid kombinációjával kezelt betegek csoportjában a kiindulási értékhez képest nagyobb mértékben csökkent a HbA1c-szint, mint az önmagában adott dapagliflozin vagy az önmagában adott elnyújtott hatóanyagleadású exenatid esetén (8. táblázat).

**8. táblázat A dapagliflozin és az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid kombinációval, illetve a metforminnal kombinált, önmagában adott dapagliflozinnal és a metforminnal kombinált, önmagában adott elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal végzett 28 hetes vizsgálat eredményei (szándékolt kezelés szerinti; „intent to treat” betegek)**

| Paraméter                                                                                                                                       | Naponta egyszer<br>10 mg dapagliflozin<br>+<br>hetente egyszer 2 mg<br>elnyújtott<br>hatóanyagleadású<br>exenatid | Naponta egyszer<br>10 mg dapagliflozin<br>+<br>hetente egyszer<br>placebo | Hetente egyszer<br>2 mg elnyújtott<br>hatóanyagleadású<br>exenatid<br>+<br>naponta egyszer<br>placebo |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>N</b>                                                                                                                                        | <b>228</b>                                                                                                        | <b>230</b>                                                                | <b>227</b>                                                                                            |
| <b>HbA1c (%)</b>                                                                                                                                |                                                                                                                   |                                                                           |                                                                                                       |
| Kiindulási érték (átlag)                                                                                                                        | 9,29                                                                                                              | 9,25                                                                      | 9,26                                                                                                  |
| A vizsgálat megkezdésétől<br>bekövetkezett változás <sup>a</sup>                                                                                | -1,98                                                                                                             | -1,39                                                                     | -1,60                                                                                                 |
| A vizsgálat megkezdésétől<br>bekövetkezett változás átlagos<br>különbsége a kombináció és<br>az önmagában adott<br>gyógyszer között (95%-os CI) |                                                                                                                   | -0,59*<br>(-0,84; -0,34)                                                  | -0,38**<br>(-0,63; -0,13)                                                                             |
| <b>A &lt; 7%-os HbA1c-t elérő<br/>betegek (%)</b>                                                                                               | <b>44,7</b>                                                                                                       | <b>19,1</b>                                                               | <b>26,9</b>                                                                                           |
| <b>Testtömeg (kg)</b>                                                                                                                           |                                                                                                                   |                                                                           |                                                                                                       |
| Kiindulási érték (átlag)                                                                                                                        | 92,13                                                                                                             | 90,87                                                                     | 89,12                                                                                                 |
| A vizsgálat megkezdésétől<br>bekövetkezett változás <sup>a</sup>                                                                                | -3,55                                                                                                             | -2,22                                                                     | -1,56                                                                                                 |
| A vizsgálat megkezdésétől<br>bekövetkezett változás átlagos<br>különbsége a kombináció és<br>az önmagában adott<br>gyógyszer között (95%-os CI) |                                                                                                                   | -1,33*<br>(-2,12; -0,55)                                                  | -2,00*<br>(-2,79; -1,20)                                                                              |

N = a betegek száma, CI = konfidencia intervallum.

<sup>a</sup>A korrigált legkisebb négyzetes becslés átlagát (LS átlagát - LS Means) és a kiindulási értékekhez képest a 28. hétre bekövetkezett változások terápiás csoportok közötti különbségé(ei)t az ismételt mérések kevert modelljének (mixed model with repeated measures – mmRM) alkalmazásával modellezték, ezen belül is a kezelést, a régiót, a kiindulási HbA1c-strátumot (< 9,0% vagy ≥ 9,0%), a hetet és a kezelés hetenkénti kölcsönhatását fix faktorokként, és a kiindulási értéket kovariánsként figyelembe véve.

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

Az összes p-értéket korrigálták a multiplicitására.

Az elemzésekből kizárták a „mentő” kezelés utáni mérési eredményeket, valamint a vizsgálati készítménynek a kezelés idő előtti abbahagyását követő mérési eredményeket.

#### Éhomi plazma glükózszint

A 10 mg dapagliflozinnal végzett kezelés akár monoterápiában, akár a metforminhoz, akár a glimepiridhez, akár a metforminhoz és egy szulfonilureához, akár a szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) vagy az inzulinhoz kiegészítő kezelésként adva az éhomi plazma glükózszint statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte (-1,90 – -1,20 mmol/l [-34,2 – -21,7 mg/dl]) a placebohoz viszonyítva (-0,33 – 0,21 mmol/l [-6,0 – 3,8 mg/dl]). Ezt a hatást a kezelés 1. hetén észlelték, és a 104 hétre kiterjesztett vizsgálatokban is fennmaradt.

A 10 mg dapagliflozinnal és az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kombinált kezelés a 28. hétre az éhomi plazma glükózszint szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenését eredményezte: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), szemben a -2,73 mmol/l-rel (-49,2 mg/dl) az önmagában

adott dapagliflozin esetén ( $p < 0,001$ ), és szemben a  $-2,54$  mmol/l-rel ( $-45,8$  mg/dl) az önmagában adott exenatid esetén ( $p < 0,001$ ).

Egy diabeteses betegek körében végzett, célzott vizsgálat,  $eGFR \geq 45 - < 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> érték mellett, azt igazolta, hogy a dapagliflozinnal végzett kezelés során az éhomi plazma glükózsint csökkent a 24. hétre:  $-1,19$  mmol/l ( $-21,46$  mg/dl), a placebohoz viszonyított  $0,27$  mmol/l ( $-4,87$  mg/dl) értékhez képest ( $p < 0,001$ ).

#### Posztprandiális glükózsint

A glimepiridhez kiegészítő kezelésként adott  $10$  mg dapagliflozinnal végzett kezelés a  $2$  órás posztprandiális glükózsint statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte a  $24.$  héten, ami akár a  $48.$  hétig fennmaradt.

A szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) kiegészítő kezelésként adott  $10$  mg dapagliflozinnal végzett kezelés a  $2$  órás posztprandiális glükózsint csökkenését eredményezte a  $24.$  héten, ami akár a  $48.$  hétig fennmaradt.

A  $10$  mg dapagliflozinnal és az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kombinált kezelés a  $28.$  hétre a  $2$  órás posztprandiális glükózsint szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenését eredményezte, mint bármelyik, monoterápiában adott gyógyszer.

#### Testtömeg

A  $10$  mg dapagliflozin a metforminhoz, a glimepiridhez, a metforminhoz és egy szulfonilureához, a szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) vagy az inzulinhoz kiegészítő kezelésként adva a  $24.$  héten a testtömeg statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte ( $p < 0,0001$ ,  $4.$  és  $5.$  táblázat). Ezek a hatások a hosszabb távú vizsgálatokban is fennmaradtak. A  $48.$  héten a szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) kiegészítésként adott dapagliflozin-kezelés esetén a különbség a placebohoz viszonyítva  $-2,22$  kg volt. A  $102.$  héten a metformin mellé kiegészítésként adott dapagliflozin-kezelés esetén a különbség a placebohoz viszonyítva  $-2,14$  kg, míg az inzulin mellé kiegészítésként adva  $-2,88$  kg volt.

Egy aktív-kontrollos, non-inferioritási vizsgálatban, a metforminhoz kiegészítő kezelésként adott dapagliflozin a glipizidhez viszonyítva az  $52.$  héten egy statisztikailag szignifikáns,  $-4,65$  kg-os testtömeg-csökkenést eredményezett ( $p < 0,0001$ ,  $3.$  táblázat), ami a  $104.$  és a  $208.$  hétre is fennmaradt (sorrendben  $-5,06$  kg és  $-4,38$  kg).

A  $10$  mg dapagliflozin és az elnyújtott hatóanyagleadású exenatid kombináció mellett szignifikánsan nagyobb testtömegcsökkenést igazoltak, mint bármelyik, monoterápiában adott gyógyszerrel ( $8.$  táblázat).

Egy  $24$  hetes,  $182$  cukorbeteggel folytatott vizsgálat, melyet a testszövetek kettős energiaszintű röntgen-abszorpciometriával (DXA) mért összetételének értékelésére végeztek, a metforminhoz adott  $10$  mg dapagliflozin esetén a placebo plusz metforminhoz képest csökkenést igazolt a testtömegben, valamint a test DXA-val mért zsírtömegében inkább, mint a támasztószövet- vagy folyadékvesztésben. A mágneses rezonancia vizsgálat egy alvizsgálatában a dapagliflozin- plusz metformin-kezelés a viscerális zsírszövet mennyiségének számszerű csökkenését mutatta a placebo plusz metformin-kezeléshez képest.

#### Vérnyomás

Tizenhárom placebokontrollos vizsgálat egy előre meghatározott összesített analízisében, a  $10$  mg dapagliflozin-kezelés a vizsgálat megkezdésétől a  $24.$  héten a szisztolés vérnyomás  $-3,7$  Hgmm-es és a diasztolés vérnyomás  $-1,8$  Hgmm-es változását eredményezte, szemben a vérnyomás placebo csoportban észlelt  $-0,5$  Hgmm-es szisztolés és  $-0,5$  Hgmm-es diasztolés változásával. Hasonló csökkenéseket figyeltek meg a  $104.$  hétig.

A  $10$  mg dapagliflozinnal és az elnyújtott hatóanyagleadású exenatiddal kombinált kezelés a  $28.$  hétre a szisztolés vérnyomás szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenését eredményezte ( $-4,3$  Hgmm), mint



az önmagában adott dapagliflozin (-1,8 Hgmm,  $p < 0,05$ ) és az önmagában adott elnyújtott hatóanyagleadású exenatid (-1,2 Hgmm,  $p < 0,01$ ).

Két 12 hetes, placebokontrollos vizsgálatban 1062, nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetesben és (az egyik vizsgálatban ACE-I vagy ARB szerrel, a másik vizsgálatban pedig ACE-I vagy ARB, és egy további antihipertenzív szerrel végzett stabil kezelés ellenére) hypertóniában szenvedő beteget kezeltek 10 mg dapagliflozinnal vagy placebóval. A 12. hétre a 10 mg dapagliflozin és a szokásos antidiabetikus kezelés mindkét vizsgálatban a HbA1c szintjének javulását eredményezte, és átlagosan 3,1 Hgmm-rel, illetve 4,3 Hgmm-rel csökkentette a placebóval korrigált szisztolés vérnyomást.

Egy diabeteses betegek körében végzett, célzott vizsgálat,  $eGFR \geq 45 - < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$  érték mellett, azt igazolta, hogy a dapagliflozinnal végzett kezelés során az ülő helyzetben mért szisztolés vérnyomás csökkent a 24. hétre: -4,8 Hgmm, a placebóhoz viszonyított -1,7 Hgmm értékhez képest ( $p < 0,05$ ).

**Szénhidrátanyagcsere egyensúly a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél CKD 3A ( $eGFR \geq 45 - < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ )**

A dapagliflozin hatásosságát egy olyan, diabeteses betegek körében végzett, célzott vizsgálat során értékelték,  $eGFR \geq 45 - < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$  érték mellett, akiknél a szokásos kezelés inadekvát glykaemiás kontrollhoz vezetett. A dapagliflozin-kezelés, a placebóhoz képest, a HbA1c-szint és a testtömeg csökkenését eredményezte (lásd 9. táblázat).

**9. táblázat Diabeteses betegek körében végzett dapagliflozin-kezelés, placebokontrollos vizsgálati eredményei a 24. héten,  $eGFR \geq 45 - < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$  érték mellett**

|                                                                          | Dapagliflozin <sup>a</sup><br>10 mg | Placebo <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| N <sup>b</sup>                                                           | 159                                 | 161                  |
| <b>HbA1c (%)</b>                                                         |                                     |                      |
| Kiindulási érték (átlag)                                                 | 8,35                                | 8,03                 |
| A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás <sup>b</sup>            | -0,37                               | -0,03                |
| Placebóhoz viszonyított különbség <sup>b</sup><br>(95%-os CI)            | -0,34*<br>(-0,53; -0,15)            |                      |
| <b>Testtömeg (kg)</b>                                                    |                                     |                      |
| Kiindulási érték (átlag)                                                 | 92,51                               | 88,30                |
| A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett százalékos változás <sup>c</sup> | -3,42                               | -2,02                |
| Placebóhoz viszonyított százalékos különbség <sup>c</sup><br>(95%-os CI) | -1,43*<br>(-2,15; -0,69)            |                      |

<sup>a</sup> Metformin vagy metformin-hidroklorid volt a szokásos kezelés része, sorrendben a betegek 69,4%-ánál a dapagliflozin-csoportban és 64,0%-ánál a placebocsoportban.

<sup>b</sup> A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

<sup>c</sup> A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlagából származó adat.

\*  $p < 0,001$

### Betegek, akiknek a kiindulási HbA1c-je $\geq 9\%$

Azoknak a betegeknek egy előre meghatározott analízisében, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HbA1c-érték  $\geq 9,0\%$  volt, a monoterápiában adott 10 mg dapagliflozin-kezelés a 24. héten a HbA1c-érték statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte (a vizsgálat megkezdésétől számított korrigált átlagos változás: a 10 mg dapagliflozin esetén  $-2,04\%$ , és a placebo esetén  $0,19\%$ ), és a metforminhoz kiegészítésként adott kezelés esetén (a vizsgálat megkezdésétől számított korrigált átlagos változás: a dapagliflozin esetén  $-1,32\%$ , és a placebo esetén  $-0,53\%$ ).

### Cardiovascularis és renalis végpontok

A dapagliflozin hatása a cardiovascularis eseményekre (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – DECLARE*) olyan nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat volt, amit azért végeztek, hogy meghatározzák a dapagliflozin a placebohoz viszonyított, cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatását, amikor azt az aktuálisan alkalmazott, háttérkezeléshez adták. Minden betegnél a 2-es típusú diabetes mellitus mellé legalább 2 további cardiovascularis kockázati tényező járult (életkor  $\geq 55$  év férfiaknál vagy  $\geq 60$  év nőknél, és egy vagy több a következők közül: dyslipidaemia, hypertonia vagy aktuális dohányzás), vagy igazolt cardiovascularis betegség.

A 17 160, randomizált beteg közül 6974-nek (40,6%) volt igazolt cardiovascularis betegsége, és 10 186-nak (59,4%) nem volt igazolt cardiovascularis betegsége. 8582 beteget randomizáltak 10 mg dapagliflozinra, és 8578-at placebóra, majd 4,2 évig (medián időtartam) követték őket.

A vizsgálati populáció átlagéletkora 63,9 év volt, és megközelítőleg 37,4%-uk nő volt. Összesen 22,4%-uknak volt diabetese  $\leq 5$  éve, és a cukorbetegség átlagos időtartama 11,9 év volt. Az átlagos HbA1c 8,3%, és az átlagos BMI 32,1 kg/m<sup>2</sup> volt.

A vizsgálat megkezdésekor a betegek 10,0%-ának szerepelt az anamnézisében szívelégtelenség. Az átlagos eGFR 85,2 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt, a betegek 7,4%-ánál az eGFR  $< 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt, és a betegek 30,3%-ánál volt micro- vagy macroalbuminuria (UACR sorrendben  $\geq 30 - \leq 300$  mg/g vagy  $> 300$  mg/g).

A vizsgálat megkezdésekor a legtöbb beteg (98%) alkalmazott egy vagy több, cukorbetegség elleni gyógyszer, beleértve a metformint (82%), az inzulint (41%) és a szulfonilureát (43%).

Az elsődleges végpont a következők közül az első eseményig eltelt idő volt: cardiovascularis eredetű halálozás, myocardialis infarctus vagy ischaemiás stroke (jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény, Major Adverse Cardiovascular Event –MACE), valamint a következők közül az első eseményig eltelt idő: szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy cardiovascularis eredetű halál. A másodlagos végpontok a renalis összetett végpontok és az összmortalitás voltak.

### Jelentős cardiovascularis nemkívánatos események

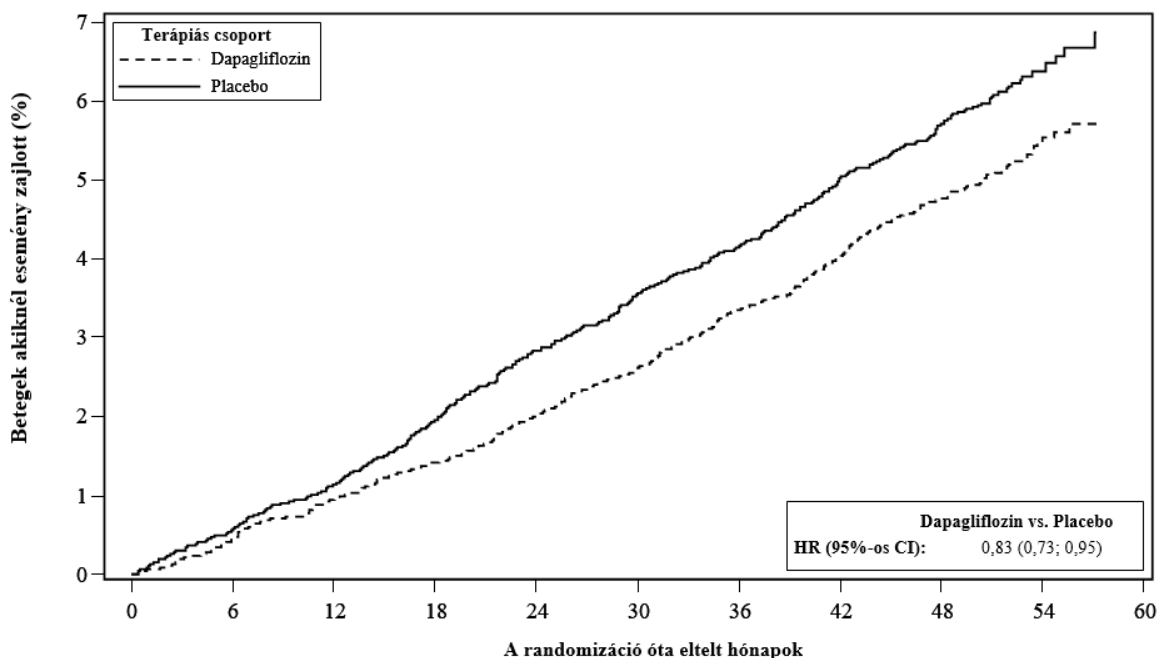
A 10 mg dapagliflozin-kezelés non-inferioritását igazolták a placebohoz képest a cardiovascularis eredetű halálozás, myocardialis infarctus vagy ischaemiás stroke összetett végpont esetén (egyoldalas próbával  $p < 0,001$ ).

### Szívelégtelenség vagy cardiovascularis eredetű halálozás

A 10 mg dapagliflozin-kezelés igazoltan jobb volt a placebónál a szívelégtelenség vagy cardiovascularis eredetű halálozás miatti hospitalizáció megelőzése tekintetében (1. ábra). A terápiás hatásban mutakozó különbséget a szívelégtelenség miatti hospitalizáció adta, de nem volt különbség a cardiovascularis eredetű halálozásban (2. ábra).

A dapagliflozin-kezelés placebohoz viszonyított kedvező hatását mind az igazolt cardiovascularis betegséggel rendelkező, mind az igazolt cardiovascularis betegség nélküli betegeknél megfigyelték, akár volt a vizsgálat megkezdésekor szívelégtelenségük, akár nem. Ez konzisztens volt a legfontosabb alcsoportokban, beleértve az életkort, a nemi hovatartozást, a vesefunkciót (eGFR) és a régiót is.

### 1. ábra: A szívelégtelenség vagy a cardiovascularis eredetű halálozás miatti hospitalizáció első megjelenéséig eltelt idő



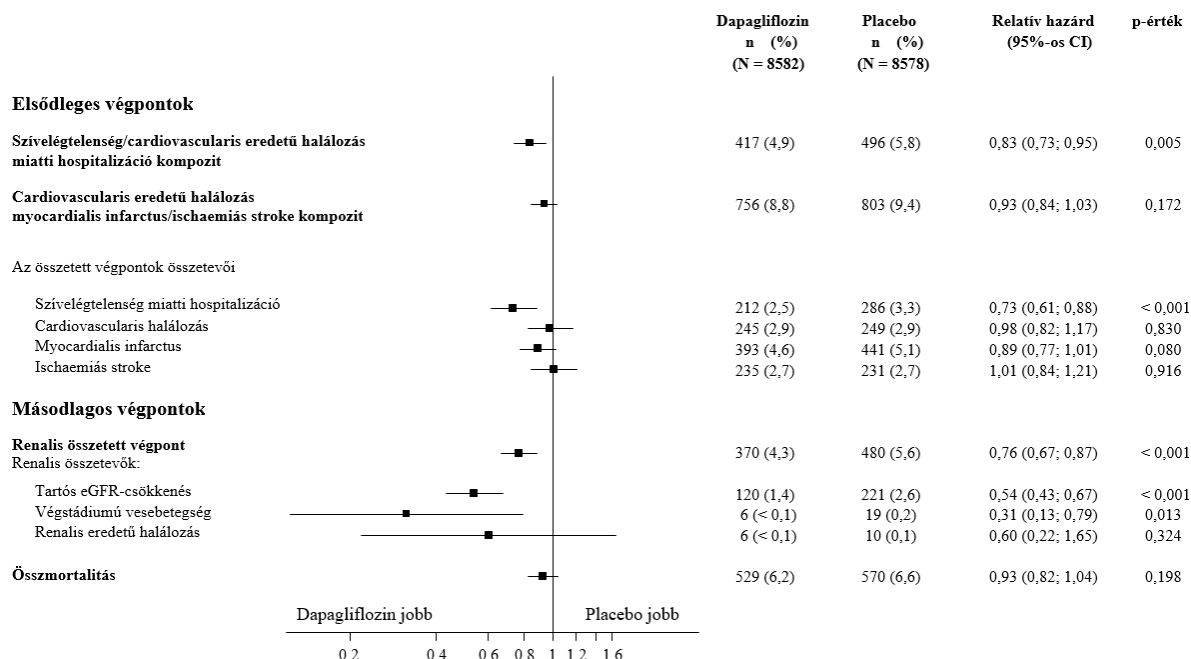
#### Kockázatnak kitett betegek

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

A kockázatnak kitett betegeket a periódus kezdetén a kockázatnak kitett betegek száma jelenti.  
HR = relatív hazard; CI = konfidencia intervallum.

Az elsődleges és másodlagos végpontok eredményeit a 2. ábra mutatja. A dapagliflozin-kezelés placebohoz viszonyított kedvező hatása nem igazolódott a jelentős cardiovascularis nemkívánatos események tekintetében ( $p = 0,172$ ). Ezért a megerősítő vizsgálati eljárás részeként a renális összetett végpontot és az összmortalitást nem vizsgálták.

## 2. ábra: Terápiás hatás az elsődleges összetett végpontok és összetevőik, valamint a másodlagos végpontok és összetevőik esetén



A renalis összetett végpont a meghatározása szerint: az eGFR tartós, igazolt,  $\geq 40\%$ -os csökkenése, eGFR  $< 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>-re, és/vagy végstádiumú vesebetegség (dialysis  $\geq 90$  nap vagy vesetranszplantáció, tartós, igazolt eGFR  $< 15$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) és/vagy renalis vagy cardiovasculáris eredetű halálozás.

A p-értékek kétoldalas próbával lettek meghatározva. A másodlagos végpontok és az egyes összetevők p-értékei nominálisak. Az első eseményig eltelt időt a Cox-féle arányos kockázat modellel elemezték. Az egyes összetevők esetén az első események száma minden egyes összetevő esetén az első esemény aktuális száma, és nem adódik hozzá az összetett végpontban lévő események számához.

CI = konfidencia intervallum.

### Nephropathia

A dapagliflozin csökkentette az igazolt, tartós eGFR-csökkenésből, végstádiumú vesebetegségből, renalis vagy cardiovasculáris eredetű halálozásból álló kompozit eseményeinek előfordulási gyakoriságát. A csoportok közötti különbséget a renalis összetevők eseményeinek csökkenése adta: tartós eGFR-csökkenés, végstádiumú vesebetegség és renalis eredetű halálozás (2. ábra).

A nephropathiáig eltelt idő relatív kockázata (HR) (tartós eGFR-csökkenés, végstádiumú vesebetegség és renalis eredetű halálozás) 0,53 volt (95%-os CI: 0,43; 0,66) a dapagliflozin-kezelésnél, a placebohoz képest.

Továbbá, a dapagliflozin-kezelés csökkentette a tartós albuminuria újabb megjelenését (HR 0,79 [95%-os CI: 0,72; 0,87]), és a macroalbuminuria nagyobb regressziójához vezetett (HR 1,82 [95%-os CI: 1,51; 2,20]), a placebohoz viszonyítva.

### Szívégtelenség

#### DAPA-HF-vizsgálat: Szívégtelenség, csökkent ejekciós frakcióval (LVEF $\leq 40\%$ )

A Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) egy csökkent ejekciós frakciójú (bal kamrai ejekciós frakció [LVEF]  $\leq 40\%$ ), szívégtelenségben szenvedő betegekkel (New York Heart Association [NYHA] II-IV. funkcionális stádium) végzett nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, melynek célja az volt, hogy meghatározza a dapagliflozin cardiovasculáris eredetű halálozás előfordulási gyakoriságára és a szívégtelenség súlyosbodására gyakorolt, placebohoz viszonyított hatását, amikor kiegészítik vele a hagyományos háttérkezelést.

4744 beteg közül 2373-at randomizáltak 10 mg dapagliflozinra, és 2371-et placebo-ra, majd követték őket 18 hónapig (medián időtartam). A vizsgálati populáció átlagéletkora 66 év volt, és megközelítőleg 77%-uk férfi volt.

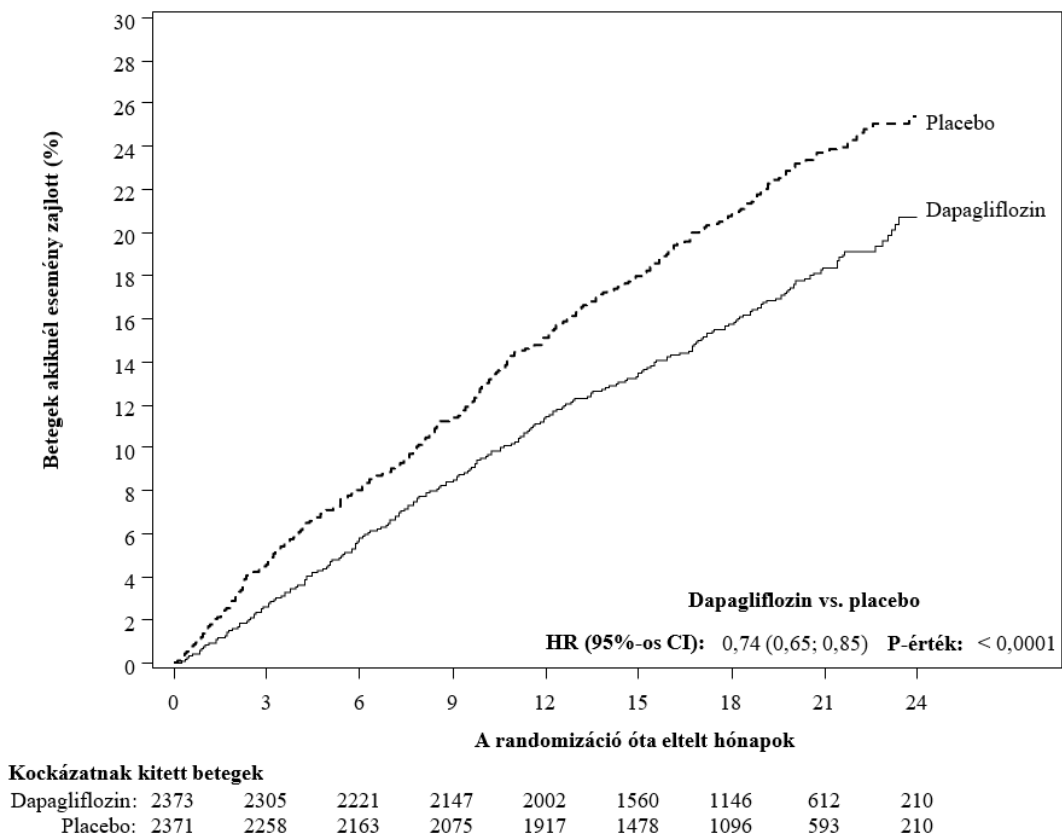
A vizsgálat megkezdésekor a betegek 67,5%-át sorolták NYHA II. stádiumba, 31,6%-át III. stádiumba és 0,9%-át IV. stádiumba, a medián LVEF 32% volt, a szívelégtelenségek 56%-a ischaemiás eredetű, 36%-a nem ischaemiás eredetű, és 8%-a ismeretlen etiológiájú volt. Minden kezelési csoporthoz tartozó betegek 42%-ának anamnézisben szerepelt 2-es típusú diabetes mellitus, és mind a beválogatáskor, mind a randomizációkor mért HbA1c  $\geq 6,5\%$  alapján mindegyik csoportban a betegek további 3%-a került 2-es típusú diabetes mellitus szerint besorolásra. A betegek szokásos, protokoll szerinti kezelést kaptak. A betegek 94%-át kezelték ACE-inhibitorral, ARB-vel vagy angiotenzin-receptor-neprilizin inhibitorral (ARNI, 11%), 96%-át béta-blokkolóval, 71%-át mineralokortikoid-receptor antagonistával (MRA), 93%-át diuretikummal és 26%-át egy implantálható eszközzel (defibrillátor funkcióval).

Azokat a betegeket, akiknek a beválogatáskor az eGFR-je  $\geq 30$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt, beválogatták a vizsgálatba. Az átlagos eGFR 66 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt, a betegek 41%-ának az eGFR-je  $< 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>, és 15%-ának az eGFR-je  $< 45$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt.

#### *Cardiovascularis eredetű halálozás és a szívelégtelenség súlyosbodása*

A dapagliflozin a placebohoz képest jobb volt a cardiovascularis eredetű halálozásból, szívelégtelenség miatti hospitalizációból vagy szívelégtelenség miatti sürgős kontrollvizsgálatból álló elsődleges összetett végpont megelőzésében (HR: 0,74 [95%-os CI: 0,65; 0,85],  $p < 0,0001$ ). A hatást korán észlelték, és a vizsgálat időtartama alatt mindvégig fennmaradt (3. ábra).

**3. ábra: A cardiovascularis eredetű halálozás, szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy szívelégtelenség miatti sürgős kontrollvizsgálat összetett végpont első megjelenéséig eltelt idő**

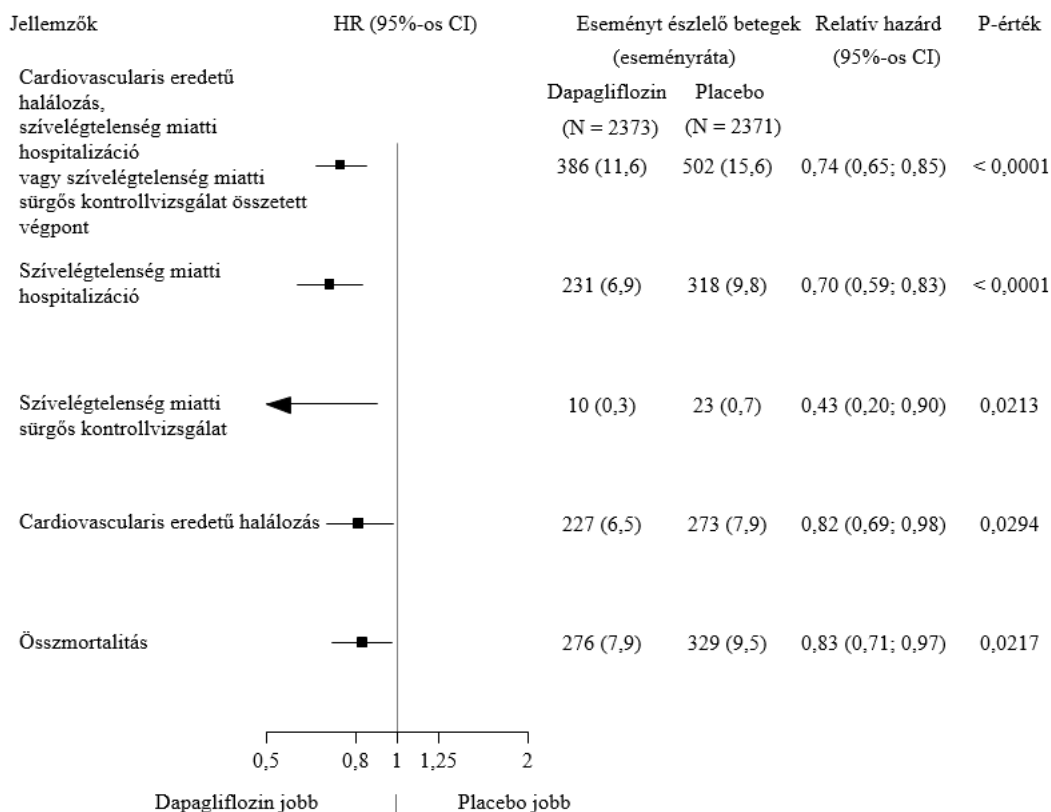


A szívelégtelenség miatti sürgős kontrollvizsgálat a definíciója szerint egy sürgős, nem tervezett orvosi vizsgálat, például egy Sürgősségi osztályon, amit a súlyosbodó szívelégtelenség miatti kezelés tesz szükségessé (a csak a szájon át adott diuretikumok dózisának emelésén kívül).

A kockázatnak kitett betegeket a periódus kezdetén a kockázatnak kitett betegek száma jelenti.

Az elsődleges összetett végpont mindhárom összetevője egyedileg is hozzájárult a terápiás hatáshoz (4. ábra). Néhány szívelégtelenség miatti sürgős kontrollvizsgálat fordult elő.

#### 4. ábra: A kezelés hatásai az elsődleges összetett végpont, annak összetevői és az összmortalitás esetén



A szívelégtelenség miatti sürgős kontrollvizsgálat a definíciója szerint egy sürgős, nem tervezett orvosi vizsgálat, például egy Sürgősségi osztályon, amit a súlyosbodó szívelégtelenség miatti kezelés tesz szükségessé (a csak a szájon át adott diuretikumok dózisának emelésén kívül).

Az egyes összetevők esetén az első események száma minden egyes összetevő esetén az első esemény aktuális száma, és nem adódik hozzá az összetett végpontban lévő események számához.

Az eseményráták azoknak a betegeknek a számaként kerül bemutatásra, akiknél esemény következett be 100 betegévnyi követés alatt.

p-érték az egyes összetevők esetén, és az összmortalitás nominális.

A dapagliflozin csökkentette továbbá a szívelégtelenség miatti hospitalizáció (első és visszatérő) események és a cardiovascularis eredetű halálozás összes számát. 567 esemény volt a dapagliflozin-csoportban, illetve 742 esemény a placebocsoportban (arány 0,75 [95%-os CI: 0,65; 0,88]; p = 0,0002).

A dapagliflozin kedvező terápiás hatását figyelték meg a szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, mind 2-es típusú diabetes mellitusban, mind diabetes nélkül. A dapagliflozin csökkentette a cardiovascularis eredetű halálozás és a szívelégtelenség súlyosbodásának előfordulási gyakorisága elsődleges összetett végpontot, ahol HR 0,75 (95%-os CI: 0,63; 0,90) a diabeteses betegeknél, és HR 0,73 (95%-os CI: 0,60; 0,88) a nem diabeteses betegeknél.

A dapagliflozin placebóhoz viszonyított, elsődleges végpontra gyakorolt kedvező terápiás hatása is konzisztens volt az egyéb, legfontosabb alcsoportokban, beleértve a szívelégtelenség elleni egyidejű kezelést, a vesefunkciót (eGFR), az életkort, a nemi hovatartozást és a régiót is.

### Beteg által jelentett események - szívelégtelenség tünetei

A dapagliflozin szívelégtelenség tüneteire gyakorolt terápiás hatását a Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire összesített tünetpontszámmal (KCCQ-TSS) értékelték, ami számszerűsíti a szívelégtelenség tüneteinek gyakoriságát és súlyosságát, beleértve a fáradtságot, a perifériás oedemát, a dyspnoét és az orthopnoét is. A pontszám 0 és 100 közé esik, és a magasabb pontszám jobb egészségi állapotot jelez.

A dapagliflozin-kezelés a szívelégtelenség tüneteiben mutatkozó, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős kedvező hatást eredményezett a placebohoz képest, amit a 8. hónapban a KCCQ-TSS-ben a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változással mértek (nyereség ráta 1,18 [95%-os CI: 1,11; 1,26];  $p < 0,0001$ ). A tünetek gyakorisága és a tünetek okozta teher egyaránt hozzájárult az eredményekhez. A kedvező hatást megfigyelték mind a szívelégtelenség tüneteinek javulásában, mind a szívelégtelenség tünetei romlásának megelőzésében.

A kezelésre reagálók analízisében azoknak a betegeknek arányát, akiknél a vizsgálat megkezdésétől a 8. hónapig klinikailag jelentős mértékben javult a KCCQ-TSS, ami a meghatározása szerint 5 vagy több pontos növekedés volt, magasabb volt a dapagliflozin terápiás csoport, mint a placebo esetén. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél ez klinikailag jelentős mértékben romlott, ami a meghatározása szerint 5 vagy több pontos csökkenés volt, alacsonyabb volt a dapagliflozin terápiás csoport, mint a placebo esetén. A dapagliflozin mellett megfigyelt kedvező hatások akkor is megmaradtak, amikor a nagyobb, klinikailag jelentős változások érdekében még visszafogottabb lezárási értékeket alkalmaztak (10. táblázat).

**10. táblázat Azoknak a betegeknek a száma és százalékaránya, akiknél a 8. hónapban: klinikailag jelentős mértékben javult és romlott a KCCQ-TSS**

| A vizsgálat megkezdésétől a 8. hónapban bekövetkezett változás | Dapagliflozin<br>10 mg<br>n <sup>a</sup> = 2086 | Placebo<br>n <sup>a</sup> = 2062 |                                              |                      |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|----------------------|
| Javulás                                                        | n (%)<br>javulás <sup>b</sup>                   | n (%)<br>javulás <sup>b</sup>    | Esélyhányados <sup>c</sup><br>(95%-os<br>CI) | p-érték <sup>f</sup> |
| ≥ 5 pont                                                       | 933 (44,7)                                      | 794 (38,5)                       | 1,14<br>(1,06; 1,22)                         | 0,0002               |
| ≥ 10 pont                                                      | 689 (33,0)                                      | 579 (28,1)                       | 1,13<br>(1,05; 1,22)                         | 0,0018               |
| ≥ 15 pont                                                      | 474 (22,7)                                      | 406 (19,7)                       | 1,10<br>(1,01; 1,19)                         | 0,0300               |
| Romlás                                                         | n (%) romlás <sup>d</sup>                       | n (%)<br>romlás <sup>d</sup>     | Esélyhányados <sup>e</sup><br>(95%-os<br>CI) | p-érték <sup>f</sup> |
| ≥ 5 pont                                                       | 537 (25,7)                                      | 693 (33,6)                       | 0,84<br>(0,78; 0,89)                         | < 0,0001             |
| ≥ 10 pont                                                      | 395 (18,9)                                      | 506 (24,5)                       | 0,85<br>(0,79; 0,92)                         | < 0,0001             |

<sup>a</sup> Egy észlelt KCCQ-TSS-sel rendelkező, vagy a 8. hónap előtt meghalt betegek száma.

<sup>b</sup> A vizsgálat megkezdésétől egy legalább 5, 10 vagy 15 pontos, észlelt javulással bíró betegek száma. Azokat a betegeket, akik az adott időpont előtt meghaltak, nem javultként számolták.

<sup>c</sup> Javulás esetén az > 1 esélyhányados a 10 mg dapagliflozinhoz képest.

<sup>d</sup> A vizsgálat megkezdésétől egy legalább 5 vagy 10 pontos, észlelt romlással bíró betegek száma. Azokat a betegeket, akik az adott időpont előtt meghaltak, romlasként számolták.

<sup>e</sup> Romlás esetén az < 1 esélyhányados a 10 mg dapagliflozinhoz képest.

<sup>f</sup> A p-értékek nominálisak.

### *Nephropathia*

Előfordult néhány renalis összetett végpont esemény (igazolt, tartós,  $\geq 50\%$ -os eGFR-csökkenés, végstádiumú vesebetegség vagy renalis eredetű halálozás). Az előfordulási gyakoriság 1,2% volt a dapagliflozin-csoportban, és 1,6% a placebocsoportban.

### *DELIVER-vizsgálat: Szívelégtelenség, $> 40\%$ -os bal kamrai ejekciós frakcióval*

A „Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure” (DELIVER) egy olyan,  $\geq 40$  éves betegekkel végzett nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, akik szívelégtelenségben szenvedtek (NYHA II-IV. stádium), akiknél az LVEF  $> 40\%$  volt, és strukturális szívbetegségre utaló bizonyíték volt náluk, ami a dapagliflozin cardiovascularis eredetű halálozás előfordulási gyakoriságára és a szívelégtelenség romlására gyakorolt, placebohoz viszonyított hatásának meghatározására irányult.

6263 beteg közül 3131-et randomizáltak 10 mg dapagliflozinra, és 3132-et placebóra, és követték őket 28 hónapig (medián időtartam). A vizsgálat kiterjedt 654 (10%), szubakut szívelégtelenségben szenvedő betegre is (meghatározása szerint a randomizáció a szívelégtelenség miatti hospitalizáció alatt, vagy a hazabocsátást követő 30 napon belül történt). A vizsgálati populáció átlagéletkora 72 év volt, és 56%-uk férfi volt.

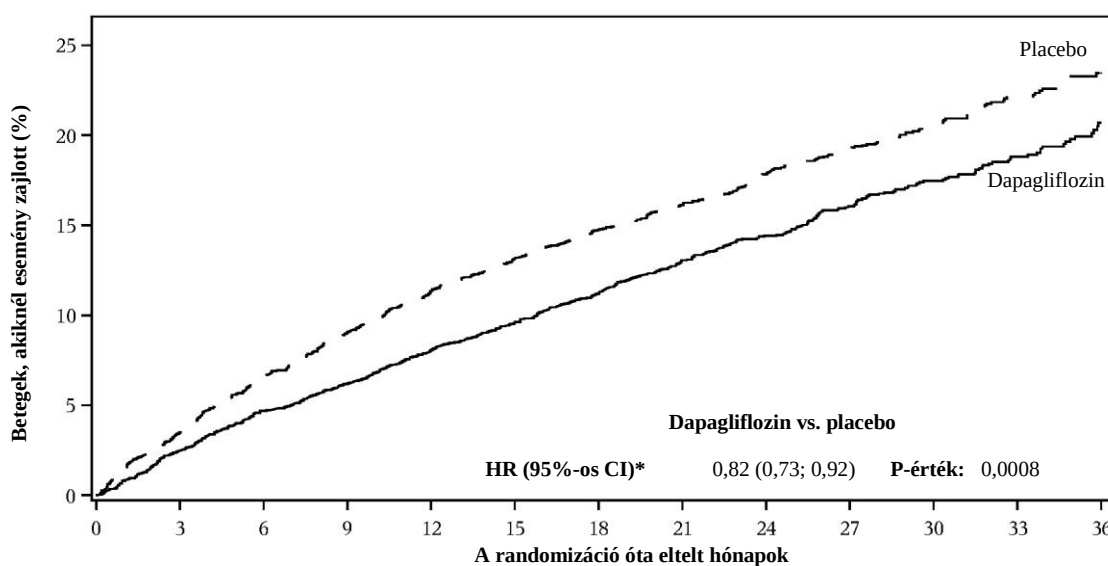
A vizsgálat megkezdésekor a betegek 75%-a NYHA II. stádiumba, 24%-a III. stádiumba, és 0,3%-a IV. stádiumba került besorolásra. A medián LVEF 54% volt, a betegek 34%-ánál az LVEF  $\leq 49\%$ , 36%-ánál az LVEF 50-59%, és 30%-ánál az LVEF  $\geq 60\%$  volt. Minden terápiás csoportban a betegek 45%-ának az anamnézisében szerepelt 2-es típusú diabetes mellitus. A kiindulási terápiák közé tartozott az ACEi/ARB/ARNI (77%), a béta-blokkolók (83%), a diuretikumok (98%) és az MRA (43%).

Az átlagos eGFR 61 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt, a betegek 49%-ának az eGFR-je  $< 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>, 23%-ának az eGFR-je  $< 45$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>, és 3%-ának az eGFR-je  $< 30$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt.

A dapagliflozin a placebohoz képest jobb volt a cardiovascularis eredetű halálozásból, szívelégtelenség miatti hospitalizációból vagy szívelégtelenség miatti sürgős kontrollvizsgálatból álló elsődleges összetett végpont előfordulási gyakoriságának csökkentésében (HR: 0,82 [95%-os CI: 0,73; 0,92];  $p = 0,0008$ ) (5. ábra).



**5. ábra: A cardiovascularis eredetű halálozás, szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy szívelégtelenség miatti sürgős kontrollvizsgálat összetett végpont első megjelenéséig eltelt idő**



**Kockázatnak kitett betegek**

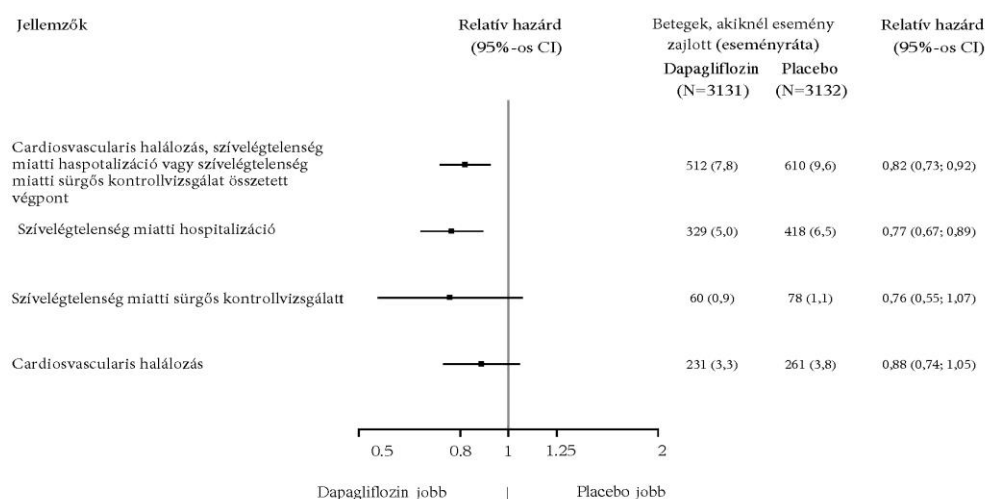
|                |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |     |     |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Dapagliflozin: | 3131 | 3040 | 2949 | 2885 | 2807 | 2716 | 2401 | 2147 | 1982 | 1603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

A szívelégtelenség miatti sürgős kontrollvizsgálat a definíciója szerint egy sürgős, nem tervezett orvosi vizsgálat, például egy Sürgősségi osztályon, és ami a súlyosbodó szívelégtelenség miatt kezelést tesz szükségessé (a csak a szájon át adott diuretikumok dózisének emelésén kívül).

A kockázatnak kitett betegek megfelel a kockázatnak kitett betegek számának a periódus kezdetén.

A 6. ábra az elsődleges összetett végpont három összetevőjének a terápiás hatásban való részvételét mutatja.

## 6. ábra: Az elsődleges összetett végpontra és annak összetevőire gyakorolt terápiás hatás



A szívelégtelenség miatti sürgős kontrollvizsgálat a definíciója szerint egy sürgős, nem tervezett orvosi vizsgálat, például egy Sürgősségi osztályon, és ami a súlyosbodó szívelégtelenség miatt kezelést tesz szükségessé (a csak a szájon át adott diuretikumok dózisának emelésén kívül).

Az egyes összetevők esetén az első események száma minden egyes összetevő esetén az első esemény aktuális száma, és nem adódik hozzá az összetett végpontban lévő események számához.

Az eseményráták azoknak a betegeknek a számaként kerül bemutatásra, akiknél esemény következett be 100 betegévnél követés alatt.

A cardiovascularis eredetű halálozást, ami itt az elsődleges végpont összetevőjeként került bemutatásra, formális elsőfajú hiba kontrollként is vizsgálták, másodlagos végpontként.

A dapagliflozin jobban csökkentette a szívelégtelenség események (meghatározása szerint a szívelégtelenség miatti első és visszatérő hospitalizáció vagy szívelégtelenség miatti sürgős kontrollvizsgálat) és a cardiovascularis eredetű halálozás összes számát, mint a placebo. 815 esemény volt a dapagliflozin-csoportban, illetve 1057 esemény a placebocsoportban (ráta arány 0,77 [95%-os CI: 0,67; 0,89];  $p = 0,0003$ ).

A dapagliflozin elsődleges végponton mutatott, placebohoz viszonyított, kedvező terápiás hatását azoknak a betegeknek az alcsoportjaiban figyelték meg, akiknél az LVEF  $\leq 49\%$ ,  $50-59\%$  és  $\geq 60\%$  volt. A hatások konzisztensek voltak más, fontos alcsoportokban is, amelyek pl. életkor, nemi hovatartozás, NYHA stádium, NT-proBNP-szint, szubakut státusz és 2-es típusú diabetes mellitus státusz alapján kerültek besorolásra.

### Beteg által jelentett eredmények – szívelégtelenség tünetei

A dapagliflozin-kezelés a szívelégtelenség tüneteiben mutatkozó, statisztikailag szignifikáns kedvező hatást eredményezett a placebohoz képest, amit a 8. hónapban a KCCQ-TSS-ben a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változással mértek (nyereség ráta 1,11 [95%-os CI: 1,03; 1,21];  $p = 0,0086$ ). A tünetek gyakorisága és a tünetek okozta teher egyaránt hozzájárult az eredményekhez.

A reszponder analízisekben azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a KCCQ-TSS-ben a vizsgálat megkezdésétől a 8. hónapra bekövetkezett közepes mértékű ( $\geq 5$  pont) vagy nagymértékű ( $\geq 14$  pont)

romlást tapasztaltak, alacsonyabb volt a dapagliflozin terápiás csoportban. A dapagliflozint kapó betegek 24,1%-ánál, illetve a placebót kapók 29,1%-ánál tapasztaltak közepes mértékű romlást (esélyhányados 0,78 [95%-os CI: 0,64; 0,95]), és a dapagliflozint kapó betegek 13,5%-ánál, illetve a placebót kapók 18,4%-ánál tapasztaltak nagymértékű romlást (esélyhányados 0,70 [95%-os CI: 0,55; 0,88]). Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél kis és közepes mértékű ( $\geq 13$  pont) vagy nagymértékű ( $\geq 17$  pont) javulást észleltek, nem különbözött a terápiás csoportok között.

#### Szívelégtelenség a DAPA-HF- és DELIVER-vizsgálatokban

A DAPA-HF- és DELIVER-vizsgálat egy összesített analízisében a dapagliflozin, placebóhoz viszonyított, cardiovascularis eredetű halálozásból, szívelégtelenség miatti hospitalizációból vagy szívelégtelenség miatti sürgős kontrollvizsgálatból álló összetett végpontra vonatkozó HR 0,78 volt (95%-os CI: 0,72; 0,85),  $p < 0,0001$ . A terápiás hatás konzisztens volt az LVEF tartományban, anélkül, hogy a hatást gyengítette volna az LVEF.

A DAPA-HF- és DELIVER-vizsgálatok egy előre meghatározott, betegszintű összesített analízisében a dapagliflozin a placebóhoz képest csökkentette a cardiovascularis eredetű halálozás kockázatát (HR 0,85 [95%-os CI: 0,75; 0,96],  $p = 0,0115$ ). Mindkét vizsgálat hozzájárult a hatáshoz.

#### Krónikus vesebetegség

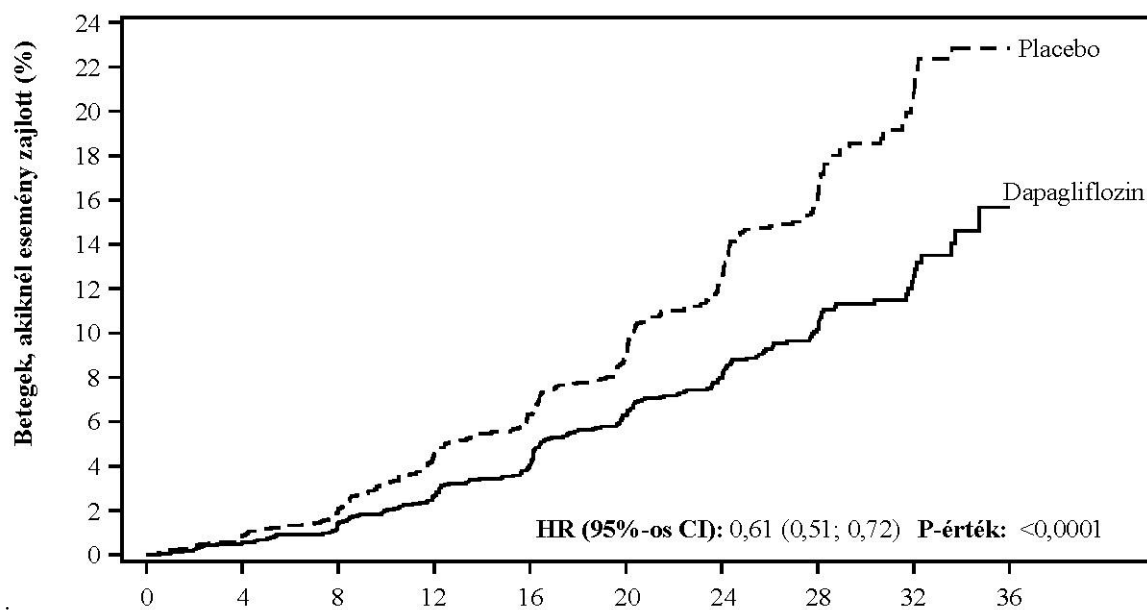
A dapagliflozin renális kimenetelre és cardiovascularis mortalitásra gyakorolt hatását a krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél értékelő vizsgálat (*Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease – DAPA-CKD*) egy nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, olyan krónikus vesebetegségben szenvedő betegekkel végzett vizsgálat, akiknek az eGFR-értéke  $\geq 25 - \leq 75$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>, és albuminuriájuk van (UACR  $\geq 200$  és  $\leq 5000$  mg/g), és amely a dapagliflozin placebóhoz viszonyított, az eGFR  $\geq 50\%$ -os tartós csökkenéséből, a végstádiumú vesebetegségből (meghatározása szerint az eGFR tartósan  $< 15$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>, krónikus dialízis kezelés vagy vesetranszplantáció történt), cardiovascularis vagy renális eredetű halálozásból álló összetett végpontra gyakorolt hatásának meghatározására irányul, amikor azt a hagyományos háttérkezelés kiegészítéseként adják.

4304 beteg közül 2152-t randomizáltak 10 mg dapagliflozinra, és 2152-t placebóra, és követték őket 28,5 hónapig (medián időtartam). A kezelést folytatták, ha az eGFR a vizsgálat alatt a 25 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> szint alá esett, és folytathatták azokban az esetekben, amikor dialízisre volt szükség.

A vizsgálati populáció átlagéletkora 61,8 év volt, és megközelítőleg 66,9%-uk férfi volt. A vizsgálat megkezdésekor az átlagos eGFR 43,1 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> és a medián UACR 949,3 mg/g volt, a betegek 44,1%-ánál az eGFR  $30 - < 45$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>, és 14,5%-ánál az eGFR  $< 30$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt. A betegek 67,5%-ának volt 2-es típusú diabetes mellitusa. A betegek hagyományos kezelést kaptak: a betegek 97,0%-át kezelték egy angiotenzin konvertáló enzim-inhibitorral (ACEi) vagy angiotenzin-receptor-blokkolóval (ARB).

A vizsgálatot a hatásosság miatt a Független Adatfigyelő Bizottság javaslata alapján korán, a tervezett analízis előtt leállították. A dapagliflozin jobbnak bizonyult a placebónál az eGFR  $\geq 50\%$ -os tartós csökkenéséből, a végstádiumú vesebetegség eléréséből, a cardiovascularis vagy renális eredetű halálozásból álló elsődleges összetett végpont megelőzésében. Az elsődleges összetett végpont első megjelenéséig eltelt idő Kaplan–Meier-féle pontdiagramja alapján a terápiás hatás nyilvánvaló volt a 4. hónaptól kezdve, és ez a vizsgálat végéig fennmaradt (7. ábra).

**7. ábra: Az eGFR  $\geq 50\%$ -os tartós csökkenéséből, a végstádiumú vesebetegségből, a cardiovascularis vagy renális eredetű halálozásból álló elsődleges összetett végpont első megjelenéséig eltelt idő**

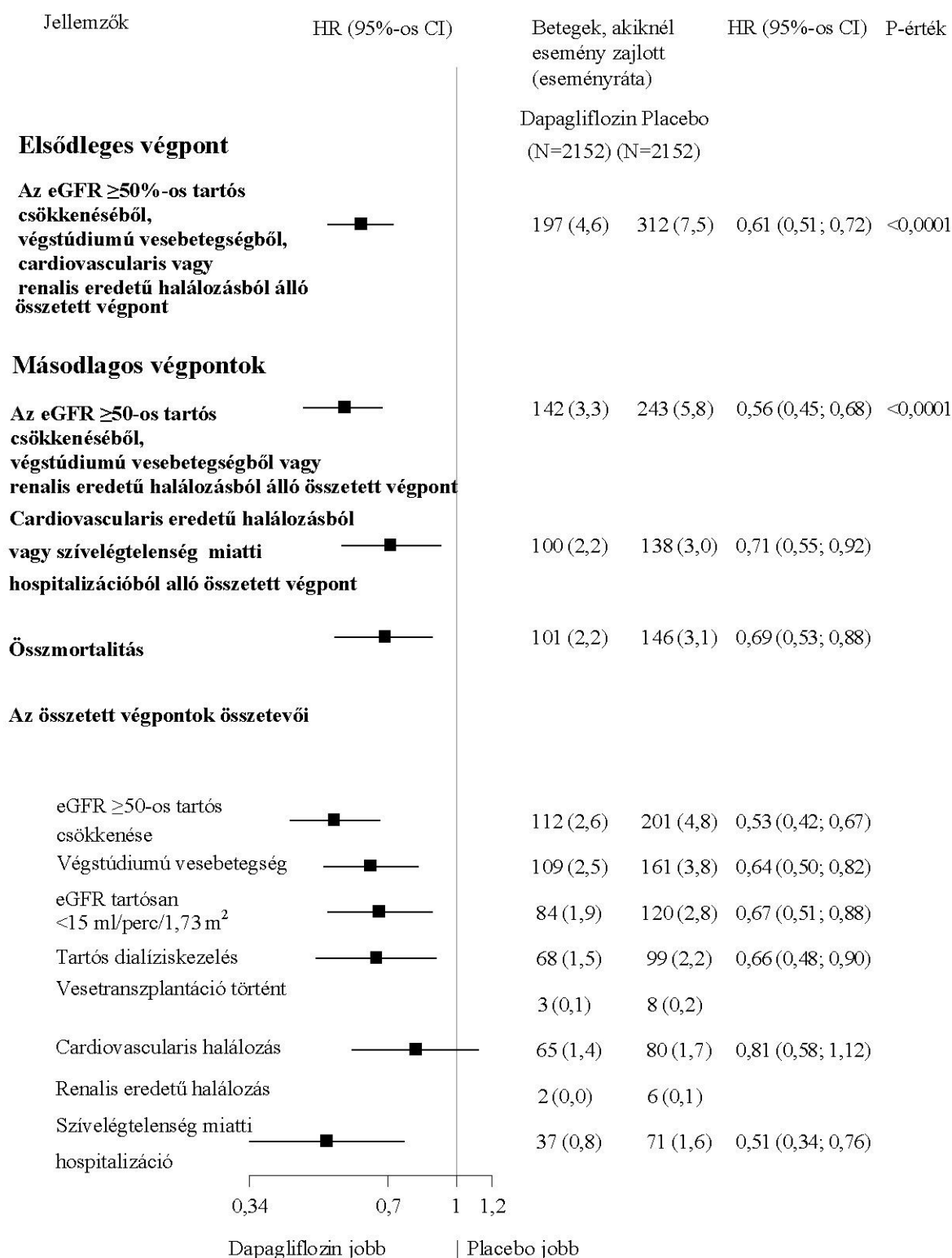


| Kockázatnak kitett betegek |      | A randomizáció óta eltelt hónapok |      |      |      |      |      |     |     |    |
|----------------------------|------|-----------------------------------|------|------|------|------|------|-----|-----|----|
| Dapagliflozin:             | 2152 | 2001                              | 1955 | 1898 | 1841 | 1701 | 1288 | 831 | 309 | 31 |
| Placebo:                   | 2152 | 1993                              | 1936 | 1858 | 1791 | 1664 | 1232 | 774 | 270 | 24 |

A kockázatnak kitett betegek a kockázatnak kitett betegek száma a periódus kezdetén.

Az elsődleges összetett végpont mind a négy összetevője egyedileg is hozzájárult a terápiás hatáshoz. A dapagliflozin csökkentette még az  $eGFR \geq 50\%$ -os tartós csökkenéséből, a végstádiumú vesebetegségből vagy a renális eredetű halálozásból álló összetett végpont, valamint a cardiovascularis eredetű halálozásból és a szívelégtelenség miatti hospitalizációból álló összetett végpont előfordulási gyakoriságát is. A dapagliflozin-kezelés javította a teljes túlélést a krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél, az összmortalitás szignifikáns csökkenése mellett (8. ábra).

**8. ábra: Terápiás hatások az elsődleges és másodlagos összetett végpontok, ezek egyes összetevői, és az ösztörtalitás**



Az egyes összetevők esetén az első események száma minden egyes összetevő esetén az első esemény aktuális száma, ami nem adódik hozzá az összetett végpontban lévő események számához.

Az eseményráta az azoknak a betegeknek a számaként kerülnek bemutatásra, akiknél esemény következett be 100 betegévnnyi követés alatt.

Relatív házárd becslések nem kerültek bemutatásra az összesen kevesebb mint 15 eseményt mutató alcsoportok esetén, mindkét karon, kombinálva.

A dapagliflozin kedvező terápiás hatása konzisztens volt a krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél, mind 2-es típusú diabetes mellitus mellett, mind diabetes nélkül. A dapagliflozin

csökkentette az eGFR  $\geq 50\%$ -os tartós csökkenéséből, a végstádiumú vesebetegség eléréséből, a cardiovascularis vagy renalis eredetű halálozásból álló elsődleges összetett végpontot, ahol a HR = 0,64 (95%-os CI: 0,52; 0,79) a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél, és a HR = 0,50 (95%-os CI: 0,35; 0,72) a nem diabeteses betegeknél.

A dapagliflozin placebohoz viszonyított, elsődleges végpontra gyakorolt kedvező terápiás hatása is konzisztens volt az egyéb, legfontosabb alcsoportokban, beleértve az eGFR-t, az életkort, a nemi hovatartozást és a régiót is.

### Gyermekek és serdülők

#### 2-es típusú diabetes mellitus

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő 10-24 éves gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatban a metformin, az inzulin vagy a metformin és inzulin kombináció mellé kiegészítésként adott 10 mg dapagliflozinra 39 beteget randomizáltak és 33 beteget placebo-ra. A randomizációkor a betegek 74%-a  $< 18$  éves volt. A vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig a HbA1c placebohoz viszonyított, korrigált átlagos változása a dapagliflozin esetén -0,75% (95%-os CI: -1,65; 0,15). A  $< 18$  éves korcsoportban a HbA1c placebohoz viszonyított, korrigált átlagos változása a dapagliflozin esetén -0,59% volt (95%-os CI: -1,66; 0,48). A  $\geq 18$  éves korcsoportban a HbA1c-ben a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás -1,52% volt a dapagliflozinnal kezelt csoportban ( $n = 9$ ), és 0,17% volt a placeboval kezelt csoportban ( $n = 6$ ). A hatásosság és biztonságosság hasonló volt a dapagliflozinnal kezelt felnőtt populációnál megfigyelttel. A biztonságosságot és tolerabilitást a vizsgálat egy 28 hetes biztonságossági kiterjesztésében továbbra is megerősítették.

#### Szívelégtelenség és krónikus vesebetegség

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a dapagliflozin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a cardiovascularis események megelőzésében és a krónikus vesebetegség kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően a dapagliflozin gyorsan és jól felszívódott. A dapagliflozin maximális plazmakoncentrációi ( $C_{max}$ ) az éhomi alkalmazást követően rendszerint 2 órán belül kialakultak. A dapagliflozin napi egyszeri 10 mg-os dózisai után a dapagliflozin geometriai átlag steady-state  $C_{max}$ - és  $AUC_{\tau}$ -értékei sorrendben 158 ng/ml és 628 ng óra/ml volt. Egy 10 mg-os dózis alkalmazása után a dapagliflozin abszolút orális biohasznosulása 78%. Nagy zsírtartalmú étel adása a dapagliflozin  $C_{max}$ -át legfeljebb 50%-kal csökkentette, és a  $T_{max}$ -át megközelítőleg 1 órával megnyújtotta, de az éhomi állapothoz képest nem változtatta meg az  $AUC$ -t. Ezeket a változásokat nem tartják klinikailag jelentősnek. Ezért a dapagliflozin adható étellel vagy anélkül is.

### Eloszlás

A dapagliflozin megközelítőleg 91%-a kötődik a fehérjékhez. A fehérjekötődés nem változott a különböző kórállapotokban (pl. beszűkült vese- vagy májműködés). A dapagliflozin átlagos steady-state megoszlási térfogata 118 liter volt.

### Biotranszformáció

A dapagliflozin nagymértékben metabolizálódik, elsősorban dapagliflozin-3-O-glükuroniddá, ami egy inaktív metabolit. Sem a dapagliflozin-3-O-glükuronid, sem más metabolitok nem járulnak hozzá a glükózzsint-csökkentő hatáshoz. A dapagliflozin-3-O-glükuronid kialakulását az UGT1A9 mediálja, ez az enzim jelen van a májban és a vesékben is, és embernél a CYP-mediálta metabolizmus csak jelentéktelen kiürülési útvonal volt.

## Elimináció

A dapagliflozin átlagos terminális felezési ideje ( $t_{1/2}$ ) a plazmában 12,9 óra volt egészséges alanyoknál a dapagliflozin egyszeri 10 mg-os per os dózisát követően. Az intravénásan adott dapagliflozin átlagos teljes szisztémás clearance-e 207 ml/perc volt. A dapagliflozin és annak metabolitjai elsősorban a vizeletbe történő excretión keresztül eliminálódnak, amelyben kevesebb mint 2% a változatlan formájú dapagliflozin. Egy 50 mg-os [ $^{14}\text{C}$ ]-dapagliflozin dózis alkalmazása után 96% volt visszanyerhető, 75% a vizeletből és 21% a székletből. A székletben a dózis megközelítőleg 15%-a volt az anyavegyület.

## Linearitás

A dapagliflozin-expozíció a 0,1 – 500 mg-os dózistartományban a dapagliflozin dózis növekedésének mértékével arányosan nőtt, és a farmakokinetikája a legfeljebb 24 hétig tartó, ismételt naponkénti adagolás mellett az idő múlásával nem változott.

## Különleges betegcsoportok

### Vesekárosodás

Dinamikus egyensúlyi állapotban (naponta egyszer 20 mg dapagliflozin 7 napig) a 2-es típusú diabetes mellitusban és enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (iohexol plazma-clearance-szel meghatározva) betegeknél a dapagliflozin átlagos szisztémás expozíciója sorrendben 32%-kal, 60%-kal és 87%-kal volt magasabb, mint az egészséges veseműködésű, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. A 24 órás vizelettel történő steady-state glükóz-excretio nagymértékben függött a veseműködéstől, és a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, egészséges veseműködésű, vagy enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél sorrendben 85, 52, 18 és 11 g glükóz választódott ki naponta. A haemodialysis dapagliflozin-expozícióra gyakorolt hatása nem ismert. A csökkent vesefunkció szisztémás expozícióra gyakorolt hatását egy populációs farmakokinetikai modellben értékelték. A korábbi eredményekkel összhangban, a modellben prognosztizált AUC magasabb volt a krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél, mint az egészséges veseműködésű betegeknél, és nem különbözött jelentősen a 2-es típusú diabetes mellitusban is szenvedő és a nem diabeteses, krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél.

### Májkárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos (Child-Pugh A és B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél a dapagliflozin átlagos  $C_{\max}$  és AUC-értéke sorrendben legfeljebb 12%-kal és 36%-kal volt magasabb, mint az egészséges, megfelelően párosított kontroll alanyoknál. Ezeket a különbségeket nem tartották klinikailag jelentősnek. Súlyos májkárosodás (Child-Pugh C stádiumú) esetén a dapagliflozin átlagos  $C_{\max}$  és AUC-értéke sorrendben 40%-kal és 67%-kal volt magasabb, mint az egészséges, megfelelően párosított kontroll alanyoknál.

### Idősek ( $\geq 65$ év)

Csak az életkor alapján a legfeljebb 70 éves betegeknél nincs klinikailag jelentős expozíció-növekedés. Ugyanakkor a veseműködés életkorfüggő csökkenése miatt az expozíció növekedése várható. Nincs elegendő adat ahhoz, hogy a 70 évnél idősebb betegek expozícióját illetően következtetést lehessen levonni.

### Gyermekek és serdülők

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő 10 – betöltött 18 éves gyermekeknél és serdülőknél a farmakokinetikai tulajdonságok és a farmakodinámia (glucosuria) hasonló volt a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtteknél megfigyelttel.

### Nem

A becslések szerint nőknél az átlagos dapagliflozin-AUC<sub>ss</sub> megközelítőleg 22%-kal magasabb volt, mint férfiaknál.

### Rassz

Nem volt klinikailag jelentős különbség a szisztémás expozícióban a fehér, a fekete bőrű vagy az ázsiai rasszok között.

### Testtömeg

A testtömeg növekedésével párhuzamosan a dapagliflozin-expozíció csökkenését észlelték. Ennek következtében az alacsonyabb testtömegű betegeknél valamelyest magasabb lehet az expozíció, és a magasabb testtömegű betegeknél valamelyest alacsonyabb lehet az expozíció. Ugyanakkor az expozícióban mutakozó különbségeket nem tartották klinikailag jelentősnek.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény emberen való alkalmazásakor különös veszély nem várható. A dapagliflozin a kétéves karcinogenitási vizsgálatokban egyetlen vizsgált dózisban sem indukált tumorokat, sem egereknél, sem patkányoknál.

### Reproduktív és fejlődési toxicitás

A dapagliflozin elválasztott fiatal patkányoknak történő közvetlen adása, valamint a késői vemhesség (a humán terhesség második és harmadik trimeszterének megfelelő időszak, az emberi vesék érése) és szoptatás alatti indirekt alkalmazása mind az utódok vesemedencéi és renális tubulusai kítágulásának megnövekedett incidenciájával és/vagy annak súlyosbodásával járt.

Egy fiataalkori toxicitási vizsgálatban, ahol a dapagliflozint a posztnatális 21. naptól a posztnatális 90. napig közvetlenül adagolták fiatal patkányoknak, minden dózisszinten a vesemedencék és renális tubulusok dilatációjáról számoltak be. A kölyköknél vizsgált legalacsonyabb expozíciós dózis a maximális ajánlott humán dózis  $\geq 15$ -szöröse volt. Ezek az eltérések minden dózis mellett a vesék tömegének és a vesék makroszkóposan megfigyelhető méretének dóziszfüggő megnövekedésével jártak. A megközelítőleg 1 hónapos regenerációs időszak alatt a vesemedencék és a renális tubulusok fiatal állatoknál észlelt dilatációja nem fejlődött vissza teljesen.

A pre- és posztnatális fejlődés egy önálló vizsgálatában a vemhes patkányoknak a gesztáció 6. napjától a 21. posztnatális napig adták a szert, és a kölyköket *in utero*, valamint a szoptatáson keresztül indirekt expozíciónak tették ki. (A kölykök anyatejjel történő dapagliflozin-expozíciójának értékelésére egy kiegészítő vizsgálatot végeztek.) A kezelt anyaállatok felnőtt utódainál a vesemedence-tágulat megnövekedett előfordulási gyakoriságát vagy súlyosabb formáját észlelték, jöllehet, csak a legmagasabb vizsgált dózis mellett (az ehhez társuló dapagliflozin-expozíció az anyánál 1415-ször és az utódoknál 137-szer magasabb, mint a maximális ajánlott humán dózis melletti humán értékek). Egy kiegészítő fejlődési toxicitási vizsgálat csak a kölykök testtömegének dóziszfüggő csökkenésére korlátozódott, amit csak a napi  $\geq 15$  mg/ttkg-os dózis mellett észleltek (az ehhez társuló expozíció az utódoknál  $\geq 29$ -szer magasabb, mint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékek). Az anyai toxicitás csak a legmagasabb vizsgált dózis mellett volt nyilvánvaló, és csak a testtömeg és a táplálékfogyasztás átmeneti csökkenésére korlátozódott. A fejlődési toxicitásra vonatkozó, észlelhető mellékhatást még nem okozó szint (no observed adverse effect level – NOAEL), a legalacsonyabb vizsgált dózis, többszörös anyai szisztémás expozícióval járt, ami megközelítőleg 19-szer magasabb, mint a maximális ajánlott humán dózis melletti humán értékek.

Egy patkányokkal és nyulakkal végzett kiegészítő embrio-foetális fejlődési vizsgálatban a dapagliflozint az egyes fajok organogenesisének legfontosabb periódusait lefedő időszakokban alkalmazták. Nyulaknál egyik vizsgált dózis mellett sem észleltek sem anyai, sem fejlődési toxicitást. A legmagasabb vizsgált dózis többszörös szisztémás expozícióval járt, ami megközelítőleg 1191-szer magasabb, mint a maximális ajánlott humán dózis. Patkányoknál a dapagliflozin a maximális ajánlott humán dózis akár 1441-szeresét elérő expozícióban nem okozott sem embrioletalitást, és nem volt teratogén sem.



## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

mikrokristályos cellulóz (E460i)  
laktóz  
krospovidon (E1202)  
szilícium-dioxid (E551)  
magnézium-sztearát (E470b)

#### Filmbevonat

poli(vinil-alkohol) (E1203)  
titán-dioxid (E171)  
makrogol (3350) (E1521)  
talkum (E553b)  
sárga vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Alu/Alu buborékcsomagolás.

Kiszerelés: 14, 28 és 98 filmtabletta nem perforált, naptáros buborékcsomagolásban.

Kiszerelés: 30 × 1 és 90 × 1 filmtabletta adagonként perforált buborékcsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

### Edistride 5 mg filmtabletta

EU/1/15/1052/001 14 filmtabletta

EU/1/15/1052/002 28 filmtabletta

EU/1/15/1052/003 98 filmtabletta

EU/1/15/1052/004 30 × 1 (adagonként perforált) filmtabletta

EU/1/15/1052/005 90 × 1 (adagonként perforált) filmtabletta

### Edistride 10 mg filmtabletta

EU/1/15/1052/006 14 filmtabletta

EU/1/15/1052/007 28 filmtabletta

EU/1/15/1052/008 98 filmtabletta

EU/1/15/1052/009 30 × 1 (adagonként perforált) filmtabletta

EU/1/15/1052/010 90 × 1 (adagonként perforált) filmtabletta

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. november 09.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. szeptember 24.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT  
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Svédország

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
SK10 2NA  
Nagy-Britannia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ KARTONDOBOZ 5 mg

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Edistride 5 mg filmtabletta  
dapagliflozin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg dapagliflozinnek megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrátot tartalmaz filmtablettaként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

14 filmtabletta  
28 filmtabletta  
30 × 1 filmtabletta  
90 × 1 filmtabletta  
98 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1052/001 14 filmtabletta  
EU/1/15/1052/002 28 filmtabletta  
EU/1/15/1052/003 98 filmtabletta  
EU/1/15/1052/004 30 × 1 (adagonként perforált) filmtabletta  
EU/1/15/1052/005 90 × 1 (adagonként perforált) filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

edistride 5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS 5 mg**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Edistride 5 mg tabletta  
dapagliflozin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

AstraZeneca AB

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**NEM PERFORÁLT, NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS 5 mg**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Edistride 5 mg tabletta  
dapagliflozin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

AstraZeneca AB

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő Kedd Szerda Csütörtök Péntek Szombat Vasárnap

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ KARTONDOBOZ 10 mg**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Edistride 10 mg filmtabletta  
dapagliflozin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

10 mg dapagliflozinnek megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidráttal tartalmaz filmtablettaként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

filmtabletta

14 filmtabletta  
28 filmtabletta  
30 × 1 filmtabletta  
90 × 1 filmtabletta  
98 filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1052/006 14 filmtabletta  
EU/1/15/1052/007 28 filmtabletta  
EU/1/15/1052/008 98 filmtabletta  
EU/1/15/1052/009 30 × 1 (adagonként perforált) filmtabletta  
EU/1/15/1052/010 90 × 1 (adagonként perforált) filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

edistride 10 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS 10 mg**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Edistride 10 mg tabletta  
dapagliflozin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

AstraZeneca AB

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**NEM PERFORÁLT, NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS 10 mg**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Edistride 10 mg tabletta  
dapagliflozin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

AstraZeneca AB

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő Kedd Szerda Csütörtök Péntek Szombat Vasárnap

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**Edistride 5 mg filmdoboz**  
**Edistride 10 mg filmdoboz**  
dapagliflozin

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészehez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Edistride és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Edistride szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Edistride-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Edistride-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer az Edistride és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

#### **Milyen típusú gyógyszer az Edistride?**

Az Edistride hatóanyaga a dapagliflozin. A „nátrium-glükóz ko-transzporter 2- (SGLT2-) gátlóknak” nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez a gyógyszer gátolja a vesékben lévő SGLT2 nevű fehérje működését, ami miatt jelentős mennyiségű vércukor (glükóz), só (nátrium) és víz ürül ki a szervezetből a vizelettel.

#### **Milyen betegségek esetén alkalmazható az Edistride?**

Az Edistride-t az alábbiak kezelésére alkalmazzák:

- **2-es típusú cukorbetegség**
  - felnőtteknél, 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél.
  - ha 2-es típusú cukorbetegsége nem kezelhető diétával és testmozgással.
  - Az Edistride alkalmazható önmagában vagy a cukorbetegség kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerekkel együtt.
  - Fontos, hogy továbbra is betartsa a kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által adott, a diétára és a testmozgásra vonatkozó tanácsokat.
- **Szívégtelenség**
  - felnőtteknél (18 éves és idősebb), amikor a szív nem pumpálja a vért olyan jól, mint kellene.
- **Krónikus vesebetegség**
  - a vesekárosodásban szenvedő felnőtteknél.



### **Mi az a 2-es típusú diabétesz, és hogyan hat az Edistride?**

- A 2-es típusú diabéteszben a szervezete nem termel elegendő inzulint, vagy nem képes az általa megfelelő mennyiségben termelt inzulint felhasználni, ami magas vércukorszinthez vezet, amit olyan súlyos szövődmények követhetnek, mint például szívbetegség vagy vesebetegség, vakság, vagy a karokban és lábakban kialakuló keringési zavar.
- Az Edistride úgy hat, hogy eltávolítja a szervezetében lévő, felesleges mennyiségű cukrot. Szívbetegséget is segíthet megelőzni.

### **Mi az a szívelégtelenség, és hogyan hat az Edistride?**

- Amikor a szív nem pumpál olyan jól vért a tüdők és a szervezet többi része felé, mint kellene. Ez súlyos kórállapotokhoz vezethet, és kórházi kezelést tesz szükségessé.
- A szívelégtelenség leggyakoribb tünetei a légszomj, a fáradtságérzés vagy az állandó, nagyon erős fáradtság, valamint a bokák feldagadása.
- Az Edistride segít megvédeni a szívet attól, hogy működése romoljon, és javítja az Ön tüneteit. Csökkentheti annak szükségességét, hogy kórházba kelljen mennie, és segíti a túlélést.

### **Mi az a krónikus vesebetegség, és hogyan segít az Edistride?**

- Amikor Önnek krónikus vesebetegsége van, a veséi fokozatosan elveszíthetik a működésüket. Ez azt jelenti, hogy nem képesek megfelelően megtisztítani és megszűrni az Ön vérért. A veseműködés elvesztése súlyos kórállapotokhoz vezethet, és kórházi kezelést tehet szükségessé.
- Az Edistride segít megvédeni a veséit attól, hogy elveszítsék a működésüket. Bizonyos betegeknél segíthet hosszabb ideig élni.

## **2. Tudnivalók az Edistride szedése előtt**

### **Ne szedje az Edistride-t**

- ha allergiás a dapagliflozinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

#### **Azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen a legközelebbi kórházba**

##### **Diabéteszes ketoacidózis:**

- ha diabétesze van és hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, túlzott szomjúságot, gyors és mély légzést, zavartságot, szokatlan álmodást vagy fáradtságot észlel, édeskés szagúvá vált a lehelete, édes vagy fémcsípő ízű szájíz érez, vagy a vizeletének vagy a verejtékének szokásostól eltérő szaga van, vagy gyors fogyást tapasztal.
- A fenti tünetek a „diabéteszes ketoacidózis” tünetei lehetnek, ami egy ritka, de súlyos, néha életet veszélyeztető állapot a cukorbetegségnél. A vizeletben vagy a vérben található „ketontestek” emelkedett szintje következtében alakulhat ki, amit vizsgálatokkal lehet kimutatni.
- A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának kockázata emelkedhet a tartós koplalás, a túlzott alkoholfogyasztás, a kiszáradás, az inzulin-adag hirtelen csökkentése, illetve nagyobb műtéti beavatkozás vagy súlyos betegség miatti magasabb inzulin-szükséglet következtében.
- Amikor Edistride-del kezelik, diabéteszes ketoacidózis alakulhat ki, még akkor is, ha az Ön vércukorszintje normális.

Amennyiben arra gyanakszik, hogy diabéteszes ketoacidózisa van, azonnal forduljon orvoshoz, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát, és ne szedje ezt a gyógyszert.

##### **A gát nekrotizáló faszciitise:**

- Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a nemi szervein vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti területen fájdalmat, érzékenységet, bőrpírt vagy duzzanatot tapasztal, láz vagy rossz általános közérzet mellett. Ezek a tünetek egy ritka, de súlyos vagy akár életveszélyes fertőzés jelei is lehetnek, amelynek a gát nekrotizáló faszciitise vagy Fournier-gangréna a neve, és amely elpusztítja a bőr alatti szöveteket. A Fournier-gangréna azonnali kezelést igényel.

**Az Edistride szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel**

- ha „1-es típusú cukorbetegsége” van, ami rendszerint fiatal korban kezdődik, és ilyenkor a szervezete egyáltalán nem termel inzulint. Az Edistride nem alkalmazható ennek a betegségnek a kezelésére.
- ha diabétesze és vesebetegsége van – kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy a vércukorszintje beállítása érdekében szedjen kiegészítő gyógyszert vagy egy másik gyógyszert.
- ha májbetegsége van – kezelőorvosa alacsonyabb kezdő dózist rendelhet.
- ha olyan gyógyszereket szed, melyek csökkentik a vérnyomását (vérnyomáscsökkentők, antihipertenzív gyógyszerek) vagy a kórtörténetében alacsony vérnyomás betegség szerepel (hipotenzió). További információkat alább, az „Egyéb gyógyszerek és az Edistride” részben talál.
- ha nagyon magas a vércukorszintje, ami kiszáradáshoz vezethet (szervezete túl sok testnedvet veszít). A szervezetből történő folyadékvesztés (dehidráció) lehetséges jelei a 4. pontban találhatók. Az Edistride szedésének elkezdése előtt mondja el kezelőorvosának, ha ezeknek a tüneteknek bármelyike fennáll Önnél.
- ha hányingere van vagy alakul ki, hány vagy láza van, vagy ha nem képes enni vagy inni. Ezek az állapotok kiszáradást okozhatnak. Kezelőorvosa a kiszáradás megelőzése érdekében arra kérheti Önt, hogy hagyja abba az Edistride szedését, amíg állapota nem rendeződik.
- ha gyakran van húgyúti fertőzése. Ez a gyógyszer okozhat húgyúti fertőzést, ezért kezelőorvosa szigorúbb ellenőrzés alatt tarthatja. Ha Önnél súlyos fertőzés alakul ki, kezelőorvosa megfontolhatja a kezelés átmeneti megváltoztatását.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), akkor az Edistride szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

**A cukorbetegség és a lábápolás**

Ha diabétesze van, fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze a lábait, és betartson minden, az egészségügyi szakembertől kapott, a lábápolásra vonatkozó tanácsot.

**Vizelet-glükóz**

Az Edistride hatása miatt a gyógyszer szedésének ideje alatt a vizelet cukor vizsgálatának eredménye pozitív lesz.

**Idősek (65 éves vagy idősebb betegek)**

Ha Ön idős, akkor nagyobb a kockázata annak, hogy romlik a veseműködése és ezért Önt más típusú gyógyszerrel kell kezeljék (szintén lásd a „Veseműködés” részt feljebb és az „Egyéb gyógyszerek és az Edistride” részt lejjebb).

**Gyermekek és serdülők**

Az Edistride alkalmazható 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére. A 10 évesnél fiatalabb gyermekek esetén nem állnak rendelkezésre adatok.

Az Edistride alkalmazása nem ajánlott 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők számára a szívelégtelenség kezelésére vagy a krónikus vesebetegség kezelésére, mert ennél a korcsoportnál nem vizsgálták.

**Egyéb gyógyszerek és az Edistride**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy elmondja kezelőorvosának:

- ha olyan gyógyszert szed, ami a szervezet vízvesztésével jár (vízhajtó).
- ha olyan más gyógyszerekkel is kezelik, amelyek csökkentik a vérben lévő cukor mennyiségét, mint például az inzulin vagy a „szulfonilurea” gyógyszerek. Lehet, hogy kezelőorvosa csökkenteni akarja ezeknek az egyéb gyógyszereknek az adagját, hogy megelőzze azt, hogy alacsony legyen a vércukorszintje (hypoglykaemia).

- ha lítiumot szed, mivel az Edistride csökkentheti a lítiumszintet a vérben

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ha teherbe esik, abba kell hagynia a gyógyszer szedését, mivel az a terhesség második és harmadik harmada alatt nem ajánlott. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy mi a terhessége alatti vércukorszint beállítás legjobb módja.

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha szoptatni szeretne vagy ha szoptat. Ne alkalmazza az Edistride-t, ha szoptat. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer bejut-e az anyatejbe.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Edistride nincs vagy csak elhanyagolható hatással van a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

Ennek a gyógyszernek más gyógyszerekkel, úgynevezett szulfonilureákkal vagy inzulinnal történő együttes alkalmazása túl alacsony vércukorszintet (hypoglykaemia) okozhat, ami olyan tüneteket idézhet elő, mint a remegés, a verejtékezés, és a látásában bekövetkező változás, ami befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Ha az Edistride szedése alatt szédül, ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen semmilyen szerszámot vagy gépet.

### **Az Edistride laktózt tartalmaz**

Az Edistride laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

## **3. Hogyan kell szedni az Edistride-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

### **Mennyit kell szednie?**

- Az ajánlott adag naponta 1 db 10 mg-os tablettá.
- Ha májbetegsége van, kezelőorvosa 1 db 5 mg-os kezdő dózist rendelhet el.
- Kezelőorvosa azt a hatáserősséget fogja rendelni, amelyik megfelelő Önnek.

### **A gyógyszer szedése**

- A tablettát egészben, egy fél pohár vízzel kell lenyelni.
- A tablettát beveheti étkezés közben vagy attól függetlenül is.
- A tablettát a nap folyamán bármikor beveheti. Azonban próbálja meg naponta azonos időben bevenni, ez segít majd, hogy ne felejtse el bevenni azt.

Lehet, hogy kezelőorvosa más gyógyszerekkel együtt írja fel az Edistride-t. Ne felejtse, hogy ezeket az egyéb gyógyszereket a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Ez segít az egészsége szempontjából a legjobb eredményt elérni.

A diéta és a testmozgás elősegítheti, hogy a szervezete jobban használja fel a vérben lévő cukrot. Ha diabétesze van, fontos, hogy az Edistride szedése alatt betartson minden diétát és testmozgás programot, amit a kezelőorvosa ajánlott.

### **Ha az előírtnál több Edistride-t vett be**

Ha az előírtnál több Edistride tablettát vett be, azonnal beszéljen egy orvossal vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát. Vigye magával a gyógyszer dobozát is.

### **Ha elfelejtette bevenni az Edistride-t**

Hogy mit kell tennie, ha elfelejt bevenni egy tablettát, az attól függ, hogy mennyi idő van még a következő adagig.

- Ha 12 óra vagy több van még hátra a következő adagig, vegyen be egy adag Edistride-t, amint eszébe jut. Majd a következő adagját a szokott időben vegye be.
- Ha kevesebb mint 12 óra van még hátra a következő adagig, hagyja ki az elfelejtett dózist. Majd a következő adagját a szokott időben vegye be.
- Ne vegyen be kétszeres adag Edistride-t a kihagyott adag pótlására.

### **Ha idő előtt abbahagyja az Edistride szedését**

Ne hagyja abba úgy az Edistride szedését, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával. Ha diabétesze van, vércukorszintje megemelkedhet e nélkül a gyógyszer nélkül.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:**

- **angioödéma**, nagyon ritkán észlelhető (10 000 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet).

Az angioödéma tünetei a következők:

- az arc, nyelv vagy torok duzzanata,
- nyelési nehézség,
- csalánkiütés és légzési probléma.

- **diabéteszes ketoacidózis** (1000 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet) – a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél ritkán fordul elő.

A diabéteszes ketoacidózis tünetei a következők (szintén lásd 2 pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”):

- vizeletében vagy a vérében magasabb a „ketontestek” szintje,
- hányinger, hányás,
- hasi fájdalom,
- túlzott szomjúság,
- gyors és mély légzés,
- zavartság,
- szokatlan álmoság vagy fáradtság,
- édeskés szagú lehelet, édes vagy fémes szájíz, vagy a vizelet vagy a verejték szokásostól eltérő szaga,
- gyors fogyás.

A tünetek a vércukorszinttől függetlenül alakulnak ki. Kezelőorvosa határozhat úgy, hogy átmenetileg vagy tartósan leállítja az Edistride-kezelést.

- **a gát nekrotizáló faszciitise vagy Fournier-gangréna**, amely a nemi szervek vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti terület súlyos lágyrészfertőzése, nagyon ritkán fordul elő.

**Hagyja abba az Edistride szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:**

- **húgyúti fertőzés**, gyakran előfordul (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet).

A súlyos húgyúti fertőzés jelei a következők:

- láz és/vagy hidegrázás,
- vizeletürítés közben jelentkező égő érzés,
- hátfájás vagy derékfájás.

Bár nem gyakori, ha vért lát a vizeletében, azonnal szóljon kezelőorvosának.

**Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:**

- **alacsony vércukorszint** (hipoglikémia), nagyon gyakran előfordul (10 -ből több mint 1 beteget érinthet) az olyan cukorbetegéknél, akik ezt a gyógyszert szulfonilureával vagy inzulinnal együtt alkalmazzák.

Az alacsony vércukorszint jelei a következők:

- remegés, verejtékezés, kifejezett nyugtalanságérzés, gyors szívverés,
- éhségérzet, fejfájás, a látásban bekövetkező változás,
- a hangulat megváltozása vagy zavartság.

Kezelőorvosa elmondja Önnek, miként kezelje az alacsony vércukorszintet, és mit tegyen, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

**Az Edistride szedésekor jelentkező egyéb mellékhatások:**

Gyakori

- a hímvesző vagy a hüvely fertőzése (hüvelygomba) (a tünetek között irritáció, viszketés, illetve szokatlan váladékozás vagy szag szerepelhet),
- hátfájás,
- diszkomfortérzés vizeletürítéskor, a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet ürítése vagy gyakoribb vizeletürítés,
- a vér koleszterinzintjének vagy zsírszintjének a megváltozása (vérvizsgálatok jelzik),
- a vörösvértestek mennyiségének megnövekedése a vérben (vizsgálatok jelzik),
- a kreatinin vese-clearance csökkenése (vizsgálatok jelzik) a kezelés elkezdésekor,
- szédülés,
- bőrkiütés.

Nem gyakori (100 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- gombás fertőzés,
- túl sok folyadékvesztés a szervezetből (kiszáradás, a tünetei közé tartozhat a nagyon száraz vagy összeragadó száj, a kevés vizelet ürítése vagy ha egyáltalán nincs vizeletürítés vagy a gyors szívverés),
- szomjúság,
- székrekedés,
- éjszakai felébredés, mert vizelnie kell,
- szájszárazság,
- testtömegcsökkenés,
- a kreatininszint növekedése (laboratóriumi vérvizsgálatban) a kezelés elkezdésekor,
- a karbamidszint emelkedése (laboratóriumi vérvizsgálatok jelzik).

Nagyon ritka

- vesegyulladás (tubulointersticiális nefritisz).

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön

is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell az Edistride-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsoomagoláson vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz az Edistride?

- A készítmény hatóanyaga a dapagliflozin.  
Edistride 5 mg filmtabletta: tablettánként 5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidráttal tartalmaz.  
Edistride 10 mg filmtabletta: tablettánként 10 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidráttal tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
  - tablettamag: mikrokristályos cellulóz (E460i), laktóz (lásd 2. pont „Az Edistride laktózt tartalmaz”), kroszpovidon (E1202), szilícium-dioxid (E551), magnézium-sztearát (E470b).
  - filmbevonat: poli(vinil-alkohol) (E1203), titán-dioxid (E171), makrogol (3350) (E1521), talkum (E553b), sárga vas-oxid (E172).

### Milyen az Edistride külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

#### Edistride 5 mg filmtabletta

Sárga és kerek, 0,7 cm-es átmérővel. Az egyik oldalán „5”, a másik oldalán „1427” jelzés van.

#### Edistride 10 mg filmtabletta

Sárga és rombusz alakú, megközelítőleg 1,1 × 0,8 cm-es átlóval. Az egyik oldalán „10”, a másik oldalán „1428” jelzés van.

Az Edistride 5 mg tablettát és az Edistride 10 mg tablettát 14, 28 és 98 filmtablettát tartalmazó, nem perforált, naptáros buborékcsoomagolást, valamint 30 × 1 és 90 × 1 filmtablettát adagonként perforált buborékcsoomagolást tartalmazó alumínium buborékcsoomagolás kiszerezésben kapható.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

### Gyártó

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Svédország

AstraZeneca UK Limited

Silk Road Business Park  
Macclesfield  
SK10 2NA  
Nagy-Britannia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 (2) 44 55 000

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

AstraZeneca A/S

Tlf: +45 43 66 64 62

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 40 809034100

**Nederland**

AstraZeneca BV

Tel: +31 85 808 9900

**Eesti**

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 2 106871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

**España**

Esteve Pharmaceuticals, S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 874 35 00

Laboratorio Tau, S. A.

Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel.: +351 22 986 61 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

**România**

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 00704500

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu>) található.



#### **IV. MELLÉKLET**

#### **TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a dapagliflozinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A szakirodalomból és a spontán jelentésekből származó, a polycythaemiára vonatkozó adatok, valamint a valószínű hatásmechanizmus tekintetében a PRAC úgy véli, hogy a polycythaemia előfordulása és a dapagliflozin-kezelés közötti ok-okozati összefüggés fennállása legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a dapagliflozin hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

### **A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A dapagliflozinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a dapagliflozin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.