

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Edistride 5 mg filmsko obložene tablete
Edistride 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Edistride 5 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje dapagliflozin propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 5 mg dapagliflozina.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 5 mg tableta vsebuje 25 mg laktoze.

Edistride 10 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje dapagliflozin propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 10 mg dapagliflozina.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 10 mg tableta vsebuje 50 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Edistride 5 mg filmsko obložene tablete

Rumene, bikonveksne, okrogle, filmsko obložene tablete s premerom 0,7 cm in z vtisnjeno oznako "5" na eni strani ter "1427" na drugi strani.

Edistride 10 mg filmsko obložene tablete

Rumene, bikonveksne, rombaste, filmsko obložene tablete s približnimi diagonalami 1,1 x 0,8 cm in z vtisnjeno oznako "10" na eni strani ter "1428" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Sladkorna bolezen tipa 2

Zdravilo Edistride je indicirano pri odraslih in otrocih starih 10 let in več za zdravljenje nezadostno urejene sladkorne bolezni tipa 2 kot dodatek dieti in telesni dejavnosti

- kot samostojno zdravljenje (monoterapija), če metformin zaradi intolerance ni primeren.
- kot dodatek drugim zdravilom za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2.

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

Srčno popuščanje

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

Kronična ledvična bolezen

Zdravilo Edistride je indicirano pri odraslih za zdravljenje kronične ledvične bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Sladkorna bolezen tipa 2

Priporočeni odmerek je 10 mg dapagliflozina enkrat na dan.

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

Srčno popuščanje

Priporočeni odmerek je 10 mg dapagliflozina enkrat na dan.

Kronična ledvična bolezen

Priporočeni odmerek je 10 mg dapagliflozina enkrat na dan.

Izpuščeni odmerek

Če bolnik pozabi vzeti dnevni odmerek, ga mora vzeti takoj ko se spomni v roku 12 ur od izpuščenega odmerka. V nasprotnem primeru mora bolnik odmerek preskočiti in vzeti naslednji odmerek ob običajnem času. Bolnik ne sme vzeti dveh odmerkov v istem dnevu.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka glede na delovanje ledvic ni potrebna.

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

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

Okvara jeter

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

Starejši (≥ 65 let)

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna.

Pediatrična populacija

Za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri otrocih, starih 10 let in več, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Za otroke mlajše od 10 let podatkov ni na voljo.

Varnost in učinkovitost dapagliflozina za zdravljenje srčnega popuščanja ali za zdravljenje kronične ledvične bolezni pri otrocih, starih < 18 let še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Edistride se jemlje peroralno, enkrat na dan, kadar koli tekom dneva, s hrano ali brez nje. Tablete je treba zaužiti cele.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

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

Okvara ledvic

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

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

V eni študiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in zmerno okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min), je v primerjavi s placebom večji delež bolnikov, zdravljenih z dapagliflozinom, imel neželene učinke povečanja kreatinina, fosforja, parathormona (PTH) in hipotenzijo.

Okvara jeter

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

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

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

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

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

Diabetična ketoacidoza

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci natrij-glukoznega soprenašalca 2 (SGLT2 - *sodium-glucose co-transporter 2*), tudi z dapagliflozinom, so poročali o redkih primerih diabetične ketoacidoze (DKA),

vključno s smrtno nevarnimi primeri in primeri s smrtnim izidom. V številnih primerih je bila klinična slika te motnje neznačilna, koncentracija glukoze v krvi pa je bila le zmerno zvišana, pod 14 mmol/l (250 mg/dl/).

Če se pojavijo nespecifični simptomi, npr. navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, težko dihanje, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati možnost, da gre za diabetično ketoacidozo. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, in sicer ne glede na koncentracijo glukoze v krvi.

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

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

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

Med bolniki, ki imajo lahko večje tveganje za DKA, so bolniki z majhno funkcijsko rezervo celic beta (npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z nizkim C-peptidom ali latentno avtoimunsko sladkorno boleznijo odraslih (LADA-latent autoimmune diabetes in adults) ali bolniki po prebolelem pankreatitisu), bolniki z boleznimi, ki zmanjšajo uživanje hrane ali povzročijo hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanju odmerka insulina in bolniki, ki imajo povečano potrebo po insulinu zaradi akutnih internističnih bolezni, operacije ali zlorabe alkohola. Pri takšnih bolnikih je treba zaviralce SGLT2 uporabljati previdno.

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

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

Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)

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

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

Okužbe sečil

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

Starejši (≥ 65 let)

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

Pri starejših bolnikih obstaja večja verjetnost prisotnosti poslabšanega delovanja ledvic in/ali, zdravljenja z antihipertenzivnimi zdravili, ki lahko povzročijo spremembe v delovanju ledvic, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE-I – angiotensin-converting enzyme inhibitors) in antagonisti angiotenzina II tipa I (ARB – angiotensin II type 1 receptor blockers). Za starejše bolnike veljajo enaka priporočila glede delovanja ledvic kot za ostale bolnike (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

Srčno popuščanje

Izkušenj z dapagliflozinom v razredu IV po NYHA je malo.

Infiltrativna kardiomiopatija

Bolnikov z infiltrativno kardiomiopatijo niso preučevali.

Kronična ledvična bolezen

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

Zvišane vrednosti hematokrita

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

Amputacije na spodnjih okončinah

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

Laboratorijske preiskave urina

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

Laktoza

Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamična medsebojna delovanja

Diuretiki

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

Insulin in zdravila, ki spodbujajo izločanje insulina

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

Farmakokinetična medsebojna delovanja

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

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

Vpliv drugih zdravil na dapagliflozin

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

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

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

Vpliv dapagliflozina na druga zdravila

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

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

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

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Edistride nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, če se dapagliflozin uporablja skupaj s sulfonilsečnino ali insulinom in da je omotica neželeni učinek, opažen pri dapagliflozinu (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Sladkorna bolezen tipa 2

V kliničnih študijah pri sladkorni bolezni tipa 2 je bilo z dapagliflozinom zdravljenih več kot 15.000 bolnikov.

Primarno oceno varnosti in prenašanja so izvedli v vnaprej specifikirani kumulativni analizi 13 kratkotrajnih (do 24 tednov trajajočih), s placebom nadzorovanih študij, v katere je bilo vključenih 2.360 preiskovancev, ki so prejeli 10 mg dapagliflozina, in 2.295 preiskovancev, ki so prejeli placebo.

V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom pri sladkorni bolezni tipa 2 (študija DECLARE, glejte poglavje 5.1) je 8.574 bolnikov prejelo 10 mg dapagliflozina in 8.569 placebo; mediani čas izpostavljenosti je bil 48 tednov. V celoti je bila izpostavljenost dapagliflozinu 30.623 bolnik-let.

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

Srčno popuščanje

V študiji srčno-žilnih izidov pri bolnikih s srčnim popuščanjem in zmanjšanim iztisnim deležem (študija DAPA-HF) je 2.368 bolnikov prejelo 10 mg dapagliflozina in 2.368 bolnikov placebo; mediani čas izpostavljenosti je bil 18 mesecev. Populacija bolnikov je vključevala bolnike s sladkorno

boleznijo tipa 2 in brez sladkorne bolezni ter bolnike z $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m². V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom pri bolnikih s srčnim popuščanjem in iztisnim deležem levega prekata > 40 % (DELIVER) je 10 mg dapagliflozina prejemale 3.126 bolnikov, placebo pa 3.127 bolnikov. Mediani čas izpostavljenosti je bil 27 mesecev. Populacija bolnikov je vključevala bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, bolnike brez sladkorne bolezni in bolnike z $eGFR \geq 25$ ml/min/1,73 m².

V celoti so bile varnostne značilnosti dapagliflozina pri bolnikih s srčnim popuščanjem skladne z znanimi varnostnimi značilnostmi dapagliflozina.

Kronična ledvična bolezen

V študiji ledvičnih izidov pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (DAPA-CKD) je bilo 2.149 bolnikov zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, 2.149 bolnikov pa je prejemale placebo; mediani čas izpostavljenosti je bil 27 mesecev. Populacija bolnikov je vključevala bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in brez sladkorne bolezni, z $eGFR \geq 25$ do ≤ 75 ml/min/1,73 m² in albuminurijo (razmerje albumin kreatinin v urinu [UACR-urine albumin creatinine ratio] ≥ 200 in ≤ 5000 mg/g). Zdravljenje se je nadaljevalo, če je $eGFR$ padla na raven pod 25 ml/min/1,73 m².

Varnostni profil dapagliflozina pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo je bil skladen z znanim varnostnim profilom dapagliflozina.

Seznam neželenih učinkov

V s placebom kontroliranih kliničnih študij in iz nadzora v obdobju trženja so ugotovili naslednje neželene učinke. Za nobenega ni bila ugotovljena povezanost z odmerkom. Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni po pogostosti in organskem sistemu (SOC - *system organ class*). Kategorije pogostosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Neželeni učinki

Organski sistem	Zelo pogosti*	Pogosti*	Občasni**	Redki	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni		vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil*,a,b okužba sečil*,a,c	glivična okužba**		nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena) ^{a,h}
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija (pri sočasni uporabi s SU ali z insulinom) ^b		zmanjšanje volumna ^{a,d} žeja**	diabetična ketocidoza (v primeru uporabe pri sladkorni bolezni tipa 2) ^{a,h,j}	
Bolezni živčevja		omotica			
Bolezni prebavil			zaprtost** suha usta**		
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj ⁱ			angioedem
Bolezni mišično-skeletnega		bolečine v hrbtu*			

<i>sistema in vezivnega tkiva</i>					
<i>Bolezni sečil</i>		disurija poliurija ^{*,e}	nikturija ^{**}		tubulointersticijski nefritis
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			vulvovaginalno srbenje ^{**} srbenje spolovil ^{**}		
<i>Preiskave</i>		povečan hematokrit ^f zmanjšan ledvični očistek kreatinina med uvodnim zdravljenjem ^a dislipidemija ^g	povečanje kreatinina v krvi med uvodnim zdravljenjem ^{**,a} povečanje sečnine v krvi ^{***} zmanjšanje telesne mase ^{**}		

^aZa dodatne informacije glejte ustrezno podpoglavje v nadaljevanju.

^bVulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil vključujejo, npr. vnaprej definirane prednostne izraze: vulvovaginalna glivična okužba, vaginalna okužba, balanitis, glivična okužba spolovil, vulvovaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis kandida, genitalna kandidoza, okužba spolovil, okužba spolovil pri moškem, okužba spolnega uda, vulvitis, bakterijski vaginitis, absces vulve.

^cOkužbe sečil obsegajo naslednje prednostne izraze, našteje v zaporedju opisanih pogostnosti: okužba sečil, cistitis, okužba sečil z Escherichio, okužba genitourinarnega trakta, pielonefritis, trigonitis, uretritis, okužba ledvic in prostatitis

^dZmanjšanje volumna vključuje, npr. vnaprej definirane prednostne izraze: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija.

^ePoliurija vključuje prednostne izraze: polakisurija, poliurija, povečano izločanje urina.

^fPovprečni odstotek spremembe hematokrita od izhodišča je bil 2,30 % z 10 mg dapagliflozina in -0,33 % s placebom. Vrednosti hematokrita > 55 % so bile zabeležene pri 1,3 % preiskovancev, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, in pri 0,4 % tistih, ki so prejeli placebo.

^gPovprečni odstotek spremembe od izhodišča za 10 mg dapagliflozina v primerjavi s placebom, je bil za: celokupni holesterol 2,5 % v primerjavi z 0,0 %; holesterol HDL 6,0 % v primerjavi z 2,7 %; holesterol LDL 2,9 % v primerjavi z -1,0 %; trigliceridi -2,7 % v primerjavi z -0,7 %.

^hGlejte poglavje 4.4.

ⁱNeželeni učinek je bil ugotovljen med nadzorom v obdobju trženja. Izpuščaj vključuje naslednje prednostne izraze, našteje v zaporedju po pogostnosti v kliničnih študijah: izpuščaj, generaliziran izpuščaj, srbeč izpuščaj, makularen izpuščaj, makulo-papularen izpuščaj, pustularen izpuščaj, vezikularen izpuščaj in eritematozen izpuščaj. V kliničnih študijah, kontroliranih z učinkovino in s placebom (dapagliflozin; n = 5936, vse kontrolne osebe; n = 3403) je bila pogostnost izpuščaja z dapagliflozinom (1,4 %) podobna kot pri vseh kontrolnih osebah (1,4 %).

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

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

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil

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

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

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

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

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

Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)

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

V študiji DECLARE, v katero je bilo vključenih 17.160 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in v kateri je bil mediani čas izpostavljenosti 48 mesecev, so skupno poročali o 6 primerih Fournierjeve gangrene: o 1 v skupini, zdravljeni z dapagliflozinom, in o 5 v skupini, ki je prejela placebo.

Hipoglikemija

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

V študijah dapagliflozina v monoterapiji, kot dodatek metforminu ali kot dodatek sitagliptinu (z ali brez metformina), je bila pogostost blagih hipoglikemij med terapevtskimi skupinami, vključno s placebo, do 102 tednov zdravljenja podobna (< 5 %). V vseh študijah je bilo hudih hipoglikemij malo, njihova pogostost pa je bila med skupinami, zdravljenimi z dapagliflozinom oziroma s placebo, primerljiva. V študijah dodatka k zdravljenju s sulfonilsečnino in dodatka k insulinu je bil delež hipoglikemij večji (glejte poglavje 4.5).

V študiji dodatka h glimepiridu (24. in 48. teden) so o blagih hipoglikemijah pogosteje poročali v skupini, ki je prejela 10 mg dapagliflozina in glimepirid (6,0 % in 7,9 %) kot v skupini, ki je prejela placebo in glimepirid (2,1 % in 2,1 %).

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

40,3 % oziroma 53,1 % prejemnikov kombinacije 10 mg dapagliflozina in insulina ter pri 34,0 % oziroma 41,6 % prejemnikov kombinacije placeba in insulina.

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

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

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

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

Zmanjšanje volumna

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

V študiji DECLARE je bilo število bolnikov z dogodki, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, med terapevtskima skupinama uravnoteženo: 213 (2,5 %) v skupini z dapagliflozinom in 207 (2,4 %) v skupini s placebom. O resnih neželenih učinkih so poročali pri 81 (0,9 %) bolnikih v skupini z dapagliflozinom in pri 70 (0,8 %) v skupini s placebom. Učinki so bili med terapevtskima skupinama na splošno uravnoteženi glede na podskupine po starosti, uporabi diuretikov, krvnem tlaku in uporabi zaviralcev ACE/antagonistov receptorjev za angiotenzin II tipa 1 (ARB - angiotensin II type 1 receptor blockers). Med bolniki, ki so imeli izhodiščno eGFR < 60 ml/min/1,73 m², je bilo v skupini z dapagliflozinom 19 primerov resnih neželenih učinkov, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, v skupini s placebom pa 13.

V študiji DAPA-HF je imelo dogodke, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, 170 (7,2 %) bolnikov v skupini z dapagliflozinom in 153 (6,5 %) bolnikov v skupini s placebom. Resne dogodke s simptomi, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, je imelo v skupini z dapagliflozinom manj bolnikov (23 [1,0 %]) kot v skupini s placebom (38 [1,6 %]). Rezultati so bili podobni ne glede na izhodiščno prisotnost sladkorne bolezni in izhodiščno eGFR. V študiji DELIVER so se resni dogodki s simptomi, ki so nakazovali pomanjkanje volumna pojavili pri 35 (1,1 %) bolnikih v skupini z dapagliflozinom in pri 31 (1,0 %) v skupini s placebom.

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

Diabetična ketoacidoza pri sladkorni bolezni tipa 2

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

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

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

Okužbe sečil

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

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

V študiji DAPA-HF je imelo resne neželene učinke okužbe sečil 14 (0,6 %) bolnikov v skupini z dapagliflozinom in 17 (0,7 %) v skupini s placebom. Tako v skupini z dapagliflozinom kot v skupini s placebom je bilo 5 (0,2 %) bolnikov, pri katerih so neželeni učinki povzročili prenehanje zdravljenja zaradi okužb sečil. V študiji DELIVER so se okužbe sečil kot resen neželen učinek pojavile pri 41 (1,3 %) bolnikih v skupini z dapagliflozinom in pri 37 (1,2 %) v skupini s placebom. Neželeni učinki, ki so zaradi okužbe sečil povzročili prenehanje zdravljenja, so se pojavili pri 13 (0,4 %) bolnikih v skupini z dapagliflozinom in pri 9 (0,3 %) v skupini s placebom.

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

Zvišan kreatinin

Neželene učinke, povezane z zvišanjem kreatinina, so združili v skupino (npr. zmanjšan ledvični očistek kreatinina, okvara ledvic, zvišan kreatinin v krvi in zmanjšana hitrost glomerularne filtracije). V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o tej skupini učinkov poročali pri 3,2 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg dapagliflozina, in pri 1,8 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali blago okvaro ledvic (izhodiščna ocenjena hitrost glomerularne filtracije [eGFR] ≥ 60 ml/min/1,73 m²) so o tej skupini učinkov poročali pri 1,3 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg dapagliflozina, in pri 0,8 % tistih, ki so prejeli placebo. Ti učinki so bili pogostejši pri bolnikih z izhodiščno ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije [eGFR] ≥ 30 in < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % z 10 mg dapagliflozina in 9,3 % s placebom).

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

V študiji DECLARE, ki je zajela starejše bolnike in bolnike z okvaro ledvic (eGFR manj kot 60 ml/min/1,73 m²), se je eGFR sčasoma zmanjšal v obeh terapevtskih skupinah. Po 1 letu je bil eGFR v skupini z dapagliflozinom rahlo nižji, po 4 letih pa rahlo višji v primerjavi s skupino s placebom.

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

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

Pediatrična populacija

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, zaviralci natrij-glukoznih soprenašalcev 2 (SGLT2), oznaka ATC: A10BK01

Mehanizem delovanja

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

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

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

SGLT2 je selektivno izražen v ledvicah. Dapagliflozin ne zavira drugih prenašalcev glukoze, pomembnih za prenos glukoze v periferna tkiva, in je > 1.400-krat bolj selektiven za SGLT2 kot za SGLT1, tj. glavnega prenašalca, odgovornega za absorpcijo glukoze v črevesu.

Farmakodinamični učinki

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

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

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

Klinična učinkovitost in varnost

Sladkorna bolezen tipa 2

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

Za oceno glikemične učinkovitosti in varnosti dapagliflozina so izvedli štirinajst dvojno slepih, randomiziranih, kontroliranih kliničnih študij, ki so zajela 7056 odraslih oseb s sladkorno boleznijo tipa 2; 4737 oseb je v teh študijah prejelo dapagliflozin. V dvanajstih študijah je zdravljenje trajalo 24 tednov in 8 od teh študij je imelo dolgoročna podaljšanja, ki so trajala od 24 do 80 tednov (do celotnega trajanja študije 104 tedne); v eni študiji je zdravljenje trajalo 28 tednov in ena študija je trajala 52 tednov z dolgoročnima podaljšanjema 52 tednov in 104 tedne (celotno trajanje študije 208 tednov). Povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo od 1,4 do 16,9 let. Petdeset odstotkov (50 %)

preiskovancev je imelo blago, 11 % pa zmerno okvaro ledvic. Enainpetdeset odstotkov (51 %) preiskovancev je bilo moških, 84 % belcev, 8 % Azijcev, 4 % črncev in 4 % drugih rasnih skupin. Enainosemdeset odstotkov (81 %) preiskovancev je imelo indeks telesne mase (ITM) ≥ 27 . Poleg tega sta bili pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 in hipertenzijo opravljeni dve 12-tedenski, s placebom kontrolirani študiji.

Izvedli so študijo srčno-žilnih izidov (DECLARE), v kateri so primerjali 10 mg dapagliflozina s placebom pri 17160 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (z že razvito srčno-žilno boleznijo ali brez nje) za oceno vpliva na srčno-žilne in ledvične dogodke.

Urejenost glikemije

Monoterapija

Za oceno varnosti in učinkovitosti monoterapije z dapagliflozinom pri osebah z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 so izvedli 24-tedensko, dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo (z dodatnim obdobjem podaljšanja). Zdravljenje z dapagliflozinom enkrat na dan je statistično značilno ($p < 0,0001$) zmanjšalo HbA1c v primerjavi s placebom (Preglednica 2).

V obdobju podaljšanja se je zmanjšanje HbA1c ohranilo do 102. tedna (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča -0,61 % z 10 mg dapagliflozina in -0,17 % s placebom).

Preglednica 2. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina kot monoterapije po 24 tednih (LOCF^a)

	Monoterapija	
	dapagliflozin 10 mg	placebo
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Izhodišče (povprečje)	8,01	7,79
Sprememba od izhodišča ^c	-0,89	-0,23
Razlika v primerjavi s placebom ^c (95 % IZ)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
Preiskovanci (%), ki so dosegli:		
HbA1c < 7 %		
Prilagojeno za izhodišče	50,8 [§]	31,6
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	94,13	88,77
Sprememba od izhodišča ^c	-3,16	-2,19
Razlika v primerjavi s placebom ^c (95 % IZ)	-0,97 (-2,20; -0,25)	

^aLOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene preiskovance) [Last observation carried forward])

^bVsi randomizirani preiskovanci, ki so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila v kratkoročnem dvojno slepem obdobju

^cPovprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost

*Vrednost $p < 0,0001$ v primerjavi s placebom

[§]Ni ocenjeno za statistično značilnost zaradi postopka zaporednega preskušanja za sekundarne opazovane dogodke

Dodatek h kombiniranemu zdravljenju

V 52-tedenski, z učinkovino kontrolirani študiji neinferiornosti (z 52-tedenskim in 104-tedenskim obdobjem podaljšanja), so dapagliflozin ocenjevali kot dodatek k zdravljenju z metforminom v primerjavi s sulfonilsečnino (glipizid) kot dodatkom k zdravljenju z metforminom pri osebah z neustrezno urejenostjo glikemije (HbA1c $> 6,5$ % in ≤ 10 %). Rezultati so pokazali podobno povprečno zmanjšanje HbA1c od izhodišča do 52. tedna v primerjavi z glipizidom, s čemer je bila dokazana neinferiornost (Preglednica 3). 104. teden je bila prilagojena povprečna sprememba HbA1c od izhodišča pri dapagliflozinu -0,32 % in pri glipizidu -0,14 %. 208. teden je bila prilagojena povprečna sprememba HbA1c od izhodišča pri dapagliflozinu -0,10 % in pri glipizidu 0,20 %. 52.,

104. in 208. teden je imel vsaj eno hipoglikemijo značilno manjši delež oseb, ki so prejemale dapagliflozin (3,5 %, 4,3 % in 5,0 %) v primerjavi s skupino, zdravljeno z glipizidom (40,8 %, 47,0 % in 50,0 %). Delež preiskovancev, ki so 104. teden in 208. teden še ostali v študiji, je bil v skupini z dapagliflozinom 56,2 % in 39,7 % ter v skupini z glipizidom 50,0 % in 34,6 %.

Preglednica 3. Rezultati z učinkovino kontrolirane študije, ki je primerjala dapagliflozin z glipizidom kot dodatkom k metforminu po 52 tednih (LOCF^a)

Parameter	dapagliflozin + metformin	glipizid + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Izhodišče (povprečje)	7,69	7,74
Sprememba od izhodišča ^c	-0,52	-0,52
Razlika glede na glipizid + metformin ^c (95 % IZ)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	88,44	87,60
Sprememba od izhodišča ^c	-3,22	1,44
Razlika glede na glipizid + metformin ^c (95 % IZ)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^aLOCF: Prenos zadnjega opažanja [Last observation carried forward]

^bRandomizirane in zdravljene osebe z izhodiščno in vsaj še eno poizhodiščno meritvijo učinkovitosti

^cPovprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost

^dNeinferiorno glede na glipizid + metformin

*Vrednost p < 0,0001

Dapagliflozin je kot dodatek bodisi k metforminu, glimepiridu, metforminu in sulfonilsečnini, sitagliptinu (z ali brez metformina) ali insulinu po 24 tednih statistično značilno zmanjšal HbA1c v primerjavi z osebami, ki so prejemale placebo (p < 0,0001; Preglednice 4, 5 in 6).

Zmanjšanje HbA1c, ugotovljeno 24. teden, v študijah dodatka h kombiniranemu zdravljenju (z glimepiridom in insulinom), se je ohranilo do 48. tedna (glimepirid) in do 104. tedna (insulin). V 48. tednu študije dodatka k sitagliptinu (z ali brez metformina) je bila prilagojena povprečna sprememba od izhodišča -0,30 % z 10 mg dapagliflozina in 0,38 % s placebom. V študiji dodatka k metforminu se je zmanjšanje HbA1c ohranilo do 102. tedna (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča -0,78 % z 10 mg dapagliflozina in 0,02 % s placebom). 104. teden je bilo z insulinom povzročeno (z dodatnim peroralnim antidiabetikom ali brez njega) znižanje HbA1c -0,71 % oziroma -0,06 % prilagojene povprečne spremembe od izhodišča z 10 mg dapagliflozina oziroma s placebom. Pri preiskovancih, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina je ostal odmerek insulina 48. in 104. teden v primerjavi z izhodiščem stabilen, povprečni odmerek je bil 76 i.e./dan. V skupini s placebom so 48. teden ugotovili povprečno povečanje za 10,5 i.e./dan (povprečni odmerek 84 i.e./dan) in 104. teden povečanje za 18,3 i.e./dan (povprečni odmerek 92 i.e./dan) v primerjavi z izhodiščem. Delež preiskovancev, ki so 104. teden še ostali v študiji, je bil v skupini z 10 mg dapagliflozina 72,4 % in v skupini s placebom 54,8 %.

Preglednica 4. Rezultati 24-tedenskih (LOCF^a), s placebom kontroliranih študij dapagliflozina kot dodatka h kombinaciji z metforminom ali sitagliptinom (z ali brez metformina)

	Dodatek h kombinaciji			
	metformin ¹		zaviralec DPP-4 (sitagliptin ²) ± metformin ¹	
	dapagliflozin 10 mg	placebo	dapagliflozin 10 mg	placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Izhodišče (povprečje)	7,92	8,11	7,90	7,97
Sprememba od izhodišča	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Razlika glede na placebo ^c (95 % IZ)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
Preiskovanci (%), ki so dosegli:				
HbA1c < 7%				
Prilagojeno za izhodišče	40,6**	25,9		
Telesna masa (kg)				
Izhodišče (povprečje)	86,28	87,74	91,02	89,23
Sprememba od izhodišča	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Razlika glede na placebo ^c (95 % IZ)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

¹metformin ≥ 1500 mg/dan,

²sitagliptin 100 mg/dan

^aLOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene preiskovance) [Last observation carried forward]

^bVsi randomizirani preiskovanci, ki so vzeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem

^cPovprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost

*Vrednost p < 0,0001 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik

**Vrednost p < 0,05 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik

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

	Dodatek h kombinaciji			
	sulfonilsečnina (glimepirid ¹)		sulfonilsečnina + metformin ²	
	dapagliflozin 10 mg	placebo	dapagliflozin 10 mg	placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Izhodiščno (povprečje)	8,07	8,15	8,08	8,24
Sprememba od izhodišča ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Razlika v primerjavi s placebom ^c	-0,68*		-0,69*	
(95 % IZ)	(-0,86; -0,51)		(-0,89; -0,49)	
Preiskovanci (%), ki so dosegli:				
HbA1c < 7 % (LOCF)^d				
Prilagojeno za izhodišče	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Telesna masa (kg) (LOCF)^d				
Izhodiščno (povprečje)	80,56	80,94	88,57	90,07
Sprememba od izhodišča ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Razlika v primerjavi s placebom ^c	-1,54*		-2,07*	
(95 % IZ)	(-2,17; -0,92)		(-2,79; -1,35)	

¹Glimepirid 4 mg/dan

²Metformin (oblike s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem) ≥ 1500 mg/dan ter največji tolerirani odmerek (ki mora biti vsaj polovičen maksimalni odmerek) sulfonilsečnine vsaj 8 tednov pred zajetjem v študijo.

^aRandomizirani in zdravljeni bolniki z izhodiščno in vsaj še eno poizhodiščno meritvijo učinkovitosti.

^bStolpca 1 in 2, HbA1c analiziran po metodi LOCF (glejte opombo d), stolpca 3 in 4, HbA1c analiziran z metodo LRM (glejte opombo e)

^cPovprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost

^dLOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene preiskovance) [Last observation carried forward]

eLRM: longitudinalna analiza s ponovljenimi meritvami

*Vrednost p < 0,0001 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik/antidiabetiki

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

Parameter	dapagliflozin 10 mg + insulin	placebo + insulin
	± peroralni antidiabetiki ²	± peroralni antidiabetiki ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Izhodišče (povprečje)	8,58	8,46
Sprememba od izhodišča ^c	-0,90	-0,30
Razlika glede na placebo ^c (95 % IZ)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	94,63	94,21
Sprememba od izhodišča ^c	-1,67	0,02
Razlika glede na placebo (95 % IZ)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Povprečni dnevni odmerek insulina (i.e.)¹		
Izhodišče (povprečje)	77,96	73,96
Sprememba od izhodišča ^c	-1,16	5,08
Razlika glede na placebo ^c (95 % IZ)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Osebe z zmanjšanjem povprečnega dnevnega odmerka insulina za vsaj 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred ali na datum prvega povečanja odmerka insulina, če je bilo potrebno) [Last observation carried forward]

^bVsi randomizirani preiskovanci, ki so vzeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem

^cPovprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost in prisotnost peroralnega antidiabetika

*Vrednost $p < 0,0001$ v primerjavi s kombinacijo placeba + insulina ± peroralnega antidiabetika

**Vrednost $p < 0,05$ v primerjavi s kombinacijo placeba + insulina ± peroralnega antidiabetika

¹Povečevanje insulinske sheme (vključno s kratkodelujočim, srednjedolgodelujočim in bazalnim insulinom) je bilo dovoljeno le, če so bolniki izpolnjevali vnaprej določena merila glede glukoze v plazmi na tešče.

²Petdeset odstotkov preiskovancev je bilo izhodiščno na monoterapiji z insulinom; 50 % jih je poleg insulina jemalo 1 ali 2 peroralna antidiabetika. Med slednjimi jih je 80 % jemalo samo metformin, 12 % jih je jemalo metformin in sulfonilsečnino, preostali pa so uporabljali druge peroralne antidiabetike.

V kombinaciji z metforminom pri predhodno nezdravljenih bolnikih

Skupno 1.236 predhodno še nezdravljenih bolnikov z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 ($\text{HbA1c} \geq 7,5 \% \text{ in } \leq 12 \%$) je sodelovalo v dveh študijah, kontroliranih z učinkovino; študiji sta trajali 24 tednov in sta bili namenjeni oceni učinkovitosti in varnosti dapagliflozina (5 mg ali 10 mg) v kombinaciji z metforminom v primerjavi z vsako posamezno od obeh učinkovin pri predhodno nezdravljenih bolnikih.

Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina v kombinaciji z metforminom (do 2000 mg na dan) je doseglo značilno izboljšanje HbA1c v primerjavi z vsako posamezno od obeh učinkovin (preglednica 7) in je povzročilo večje znižanje glukoze v plazmi na tešče (v primerjavi s posameznima učinkovinama) in večje zmanjšanje telesne mase (v primerjavi z metforminom).

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

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Izhodišče (povprečje)	9,10	9,03	9,03
Sprememba od izhodišča ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Razlika od dapagliflozina ^c (95 % IZ)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Razlika od metformina ^c (95 % IZ)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

^aLOCF: prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene bolnike) [Last Observation Carried Forward].

^bVsi randomizirani bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem.

^cPovprečje po metodi najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost.

*Vrednost $p < 0,0001$.

Kombinirano zdravljenje z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem

Pri preiskovancih, ki glikemije niso imeli urejene s samim metforminom ($\text{HbA1c} \geq 8\%$ in $\leq 12\%$), so v 28-tedenski, dvojno slepi, z učinkovino kontrolirani študiji primerjali kombinacijo dapagliflozina in eksenatida (agonist receptorjev GLP-1) v obliki s podaljšanim sproščanjem s samim dapagliflozinom in samim eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem. V primerjavi z izhodiščem se je HbA1c znižal v vseh zdravljenih skupinah. V primerjavi s samim dapagliflozinom ali samim eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je kombinirano zdravljenje z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem bolj znižalo HbA1c v primerjavi z izhodiščem (preglednica 8).

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

	10 mg dapagliflozina enkrat na dan + 2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden	10 mg dapagliflozina enkrat na dan + placebo enkrat na teden	2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden + placebo enkrat na dan
Vrednost			
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Izhodišče (povprečje)	9,29	9,25	9,26
Sprememba od izhodišča ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z zdravilom (95 % IZ)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Preiskovanci (%), ki so dosegli HbA1c < 7 %	44,7	19,1	26,9
Telesna masa (kg)			
Izhodišče (povprečje)	92,13	90,87	89,12
Sprememba od izhodišča ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z zdravilom (95 % IZ)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

N = število bolnikov, IZ = interval zaupanja.

^aPrilagojena povprečja po metodi najmanjših kvadratov (povprečja po LS - least squares) in razlika/razlike sprememb vrednosti od izhodišča po 28. tednih med zdravljenimi skupinami so modelirali z uporabo mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM – mixed model with repeated measures), v katerem so bili zdravljenje, regija, izhodiščni stratum HbA1c (< 9,0 % ali ≥ 9,0 %), teden in zdravljenje glede na teden vključeni kot fiksni dejavniki in izhodiščna vrednost kot sospremenljivka.

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

Vse vrednosti p so vrednosti p, prilagojene za večkratno testiranje.

Analize ne vključujejo meritev po rešilnem zdravljenju in po predčasnem prenehanju uporabe raziskovanega zdravila.

Glukoza v plazmi na tešče

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

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

V namenski študiji pri sladkornih bolnikih z eGFR od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m² je zdravljenje z dapagliflozinom 24. teden doseglo znižanje glukoze v plazmi na tešče: sprememba je znašala -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) v primerjavi z -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) s placebom ($p = 0,001$).

Postprandialna glukoza

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

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

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

Telesna masa

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

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

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

V 24-tedenski študiji so pri 182 osebah s sladkorno boleznijo ocenili telesno sestavo z uporabo dvoenergijske rentgenske absorpciometrije (DXA), in sicer je 10 mg dapagliflozina, dodanega metforminu, v primerjavi s kombinacijo placeba in metformina, značilno zmanjšal telesno maso in maso telesnega maščevja, merjeno z DXA in brez zmanjšanja mršavega tkiva ali tekočin. Zdravljenje s kombinacijo dapagliflozina in metformina je, v primerjavi s kombinacijo placeba in metformina, v podštudiji z magnetnoresonančnim slikanjem, številčno zmanjšalo količino visceralnega maščevja.

Krvni tlak

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

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

V dveh 12-tedenskih, s placebo kontroliranih študijah so uporabili 10 mg dapagliflozina ali placebo pri skupaj 1.062 bolnikih, ki so imeli neustrezno urejeno sladkorno bolezen tipa 2 in hipertenzijo (kljub predhodnemu stabilnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzina v eni študiji oziroma z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzina ter dodatnim antihipertenzivom v drugi študiji). Po 12 tednih je 10 mg dapagliflozina skupaj z običajnim antidiabetičnim zdravljenjem v obeh

študijah prineslo izboljšanje HbA1c ter znižanje za placebo korigiranega sistoličnega krvnega tlaka za povprečno 3,1 oz. 4,3 mmHg.

V namenski študiji pri sladkornih bolnikih z eGFR od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m² je zdravljenje z dapagliflozinom 24. teden doseglo znižanje sistoličnega krvnega tlaka sede: sprememba je znašala -4,8 mmHg v primerjavi z -1,7 mmHg s placebom ($p < 0,05$).

Urejenost glikemije pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic KLB (kronična bolezen ledvic) stopnje 3A (eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m²)

Učinkovitost dapagliflozina so ocenili v namenski študiji pri sladkornih bolnikih z eGFR od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m², ki med običajnim zdravljenjem glikemije niso imeli ustrezno urejene. Zdravljenje z dapagliflozinom je v primerjavi s placebom doseglo znižanje HbA1c in telesne mase (preglednica 9).

Preglednica 9. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina pri sladkornih bolnikih z eGFR od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m² po 24 tednih

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Izhodišče (povprečje)	8,35	8,03
Sprememba od izhodišča ^b	-0,37	-0,03
Razlika v primerjavi s placebom ^b (95 % IZ)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	92,51	88,30
Odstotek spremembe od izhodišča ^c	-3,42	-2,02
Razlika v odstotku spremembe v primerjavi s placebom ^c (95 % IZ)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformin ali metforminijev klorid je bil del običajnega zdravljenja pri 69,4 % bolnikov v skupini z dapagliflozinom in pri 64,0 % bolnikov v skupini s placebom.

^b Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost.

^c Dobljeno iz povprečja po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost.

* $p < 0,001$

Bolniki z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 9 %

V predhodno določeni analizi oseb z izhodiščno vrednostjo HbA1c $\geq 9,0$ %, je zdravljenje z 10 mg dapagliflozina povzročilo statistično pomembna zmanjšanja HbA1c po 24. tednih tako v monoterapiji (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča: -2,04 % za 10 mg dapagliflozina in 0,19 % za placebo) kot pri zdravljenju z dodatkom k metforminu (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča: -1,32 % za dapagliflozin in -0,53 % za placebo).

Srčno-žilni in ledvični izidi

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

Od 17160 randomiziranih bolnikov jih je 6974 (40,6 %) imelo razvito srčno-žilno bolezen, 10186 (59,4 %) pa jih razvite srčno-žilne bolezni ni imelo. 8582 bolnikov je bilo randomiziranih na 10 mg dapagliflozina in 8578 na placebo; bolnike so spremljali mediano 4,2 leta.

Povprečna starost študijske populacije je bila 63,9 leta in 37,4 % je bilo žensk. V celoti jih je 22,4 % imelo sladkorno bolezen ≤ 5 let, povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 11,9 leta. Povprečni HbA1c je bil 8,3 % in povprečni ITM 32,1 kg/m².

Izhodiščno je imelo 10,0 % bolnikov v anamnezi srčno popuščanje. Povprečna eGFR je bila 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4 % bolnikov je imelo eGFR < 60 ml/min/1,73 m² in 30,3 % bolnikov je imelo mikro- ali makroalbuminurijo (UACR ≥ 30 do ≤ 300 mg/g [mikro-] oz. > 300 mg/g [makro-]).

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

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

Pomembni neželeni srčno-žilni dogodki

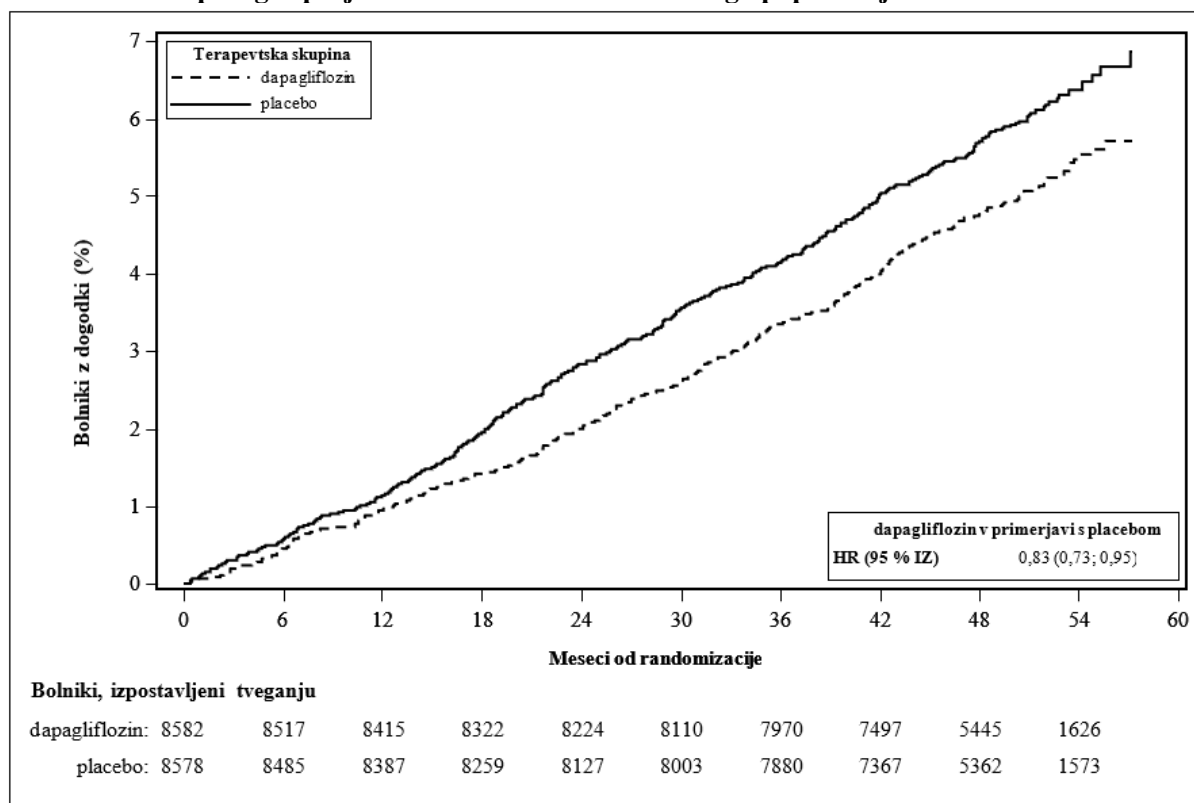
Dapagliflozin v odmerku 10 mg je bil v primerjavi s placebom neinferioren, kar zadeva sestavljeni dogodek srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta ali ishemične možganske kapi (enostranska vrednost $p < 0,001$).

Srčno popuščanje ali srčno-žilna smrt

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

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

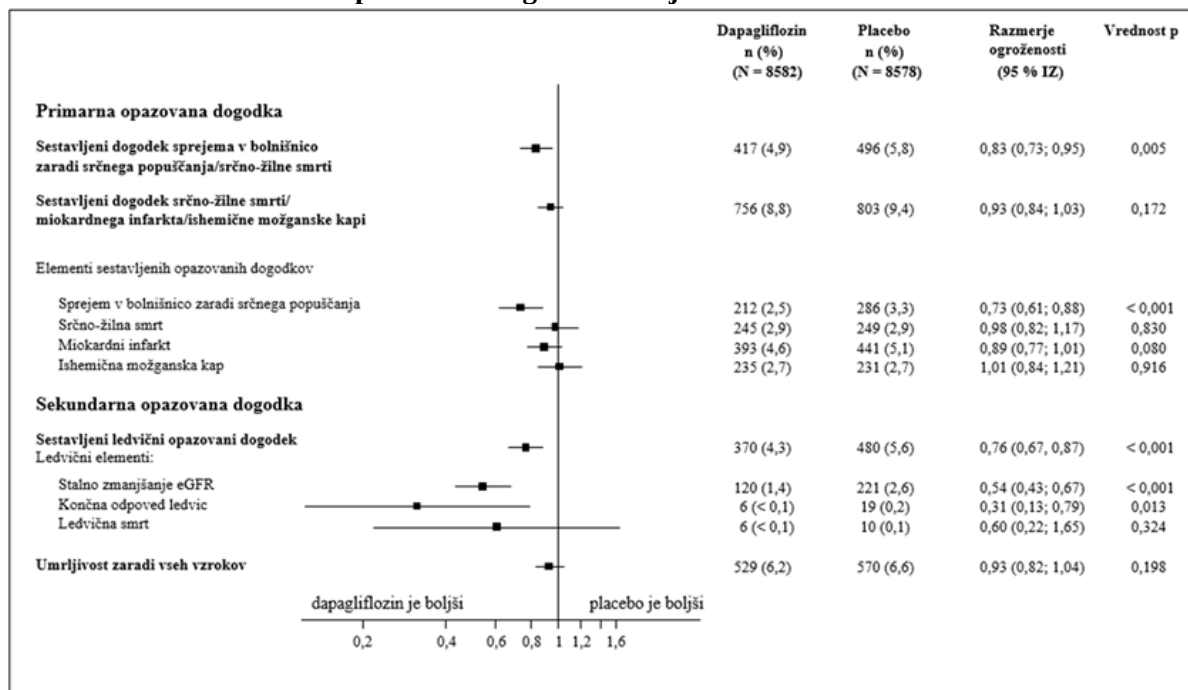
Slika 1: Čas do prvega sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja oz. do srčno-žilne smrti



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

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

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



Ledvični sestavljeni opazovani dogodek je bil opredeljen kot: trajno, potrjeno ≥ 40 -odstotno zmanjšanje eGFR do eGFR < 60 ml/min/1,73 m² in/ali končna odpoved ledvic (dializa ≥ 90 dni ali presaditev ledvice, trajno, potrjeno zmanjšanje eGFR na < 15 ml/min/1,73 m²) in/ali ledvična ali srčno-žilna smrt.

Vrednosti p so dvostranske. Vrednosti p za sekundarna opazovana dogodka in za posamezne elemente so nominalne. Čas do prvega dogodka je bil analiziran s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti. Števila prvih dogodkov posameznih elementov so dejanska števila prvih dogodkov za vsak element in se ne seštevajo v število dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku.

IZ = interval zaupanja

Nefropatija

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

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

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

Srčno popuščanje

Študija DAPA-HF: srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem (LVEF ≤ 40 %)

Študija DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure) je bila mednarodna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa in s placebom kontrolirana študija. Vanjo so bili vključeni bolniki s srčnim popuščanjem (funkcijski razred od II do IV po NYHA [New York Heart Association]) in zmanjšanim iztisnim deležem (LVEF [left ventricular ejection fraction] ≤ 40 %).

Namen študije je bil ugotoviti vpliv dapagliflozina v primerjavi s placebom, dodanega osnovnemu standardnemu zdravljenju, na pojavnost srčno-žilne smrti in poslabšanje srčnega popuščanja.

Od 4.744 bolnikov jih je bilo 2.373 randomiziranih na 10 mg dapagliflozina in 2.371 na placebo; bolnike so spremljali mediano 18 mesecev. Povprečna starost populacije v študiji je bila 66 let, 77 % je bilo moških.

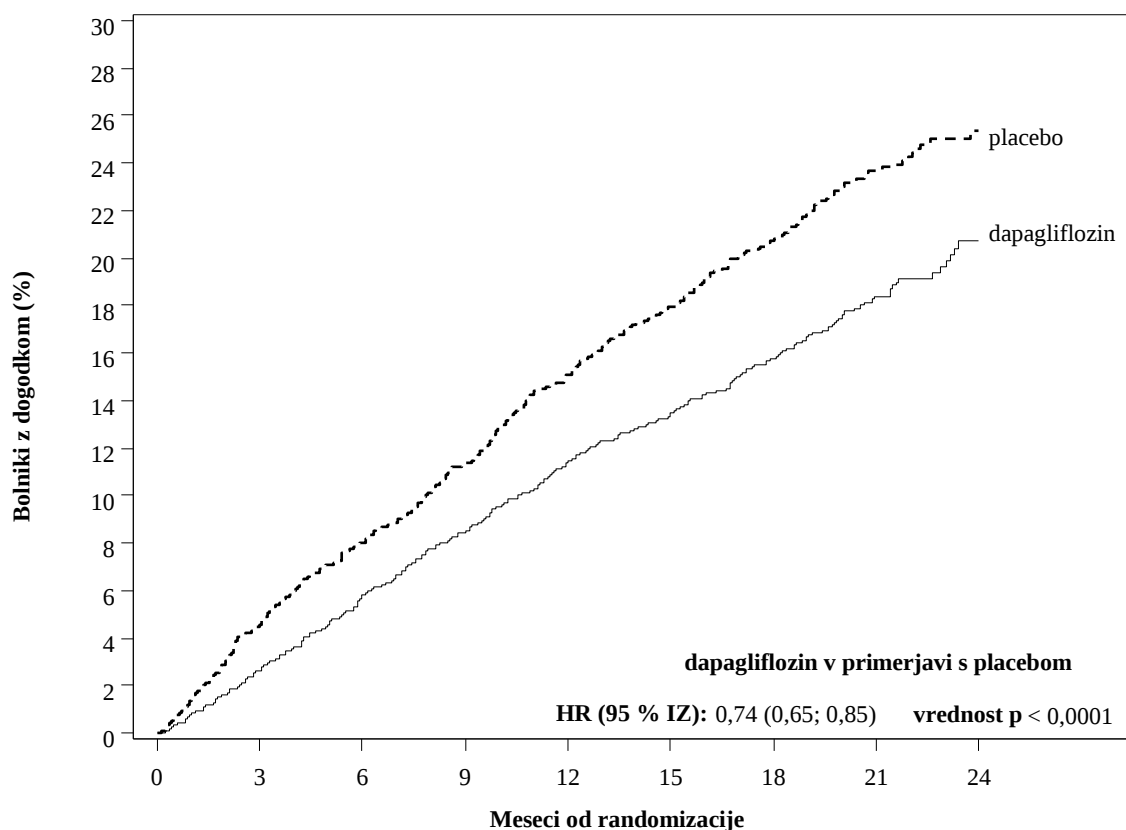
Izhodiščno je bilo 67,5 % bolnikov uvrščenih v razred II po NYHA, 31,6 % v razred III in 0,9 % v razred IV, mediani LVEF je bil 32 %, 56 % primerov srčnega popuščanja je bilo ishemične etiologije, 36 % neishemične in 8 % neznane etiologije. V vsaki od terapevtskih skupin je imelo 42 % bolnikov anamnezo sladkorne bolezni tipa 2, dodatne 3 % bolnikov v vsaki skupini pa so kot bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 opredelili na podlagi vrednosti $HbA1c \geq 6,5$ % ob zajetju v študijo in ob randomizaciji. Bolniki so bili deležni standardnega zdravljenja; 94 % jih je prejemalo zaviralec ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II ali zaviralec neprilizina in angiotenzinskih receptorjev (ARNI (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor), 11 %), 96 % antagonist beta adrenergičnih receptorjev, 71 % antagonist mineralokortikoidnih receptorjev (MRA), 93 % diuretik, 26 % pa jih je imelo implantabilno napravo (s funkcijo defibrilatorja).

Bolniki, ki so imeli ob vključevanju v študijo $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m², so bili vključeni v študijo. Povprečna eGFR je bila 66 ml/min/1,73 m², 41 % bolnikov je imelo $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² in 15 % jih je imelo $eGFR < 45$ ml/min/1,73 m².

Srčno-žilna smrt in poslabšanje srčnega popuščanja

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

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



Bolniki, izpostavljeni tveganju

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

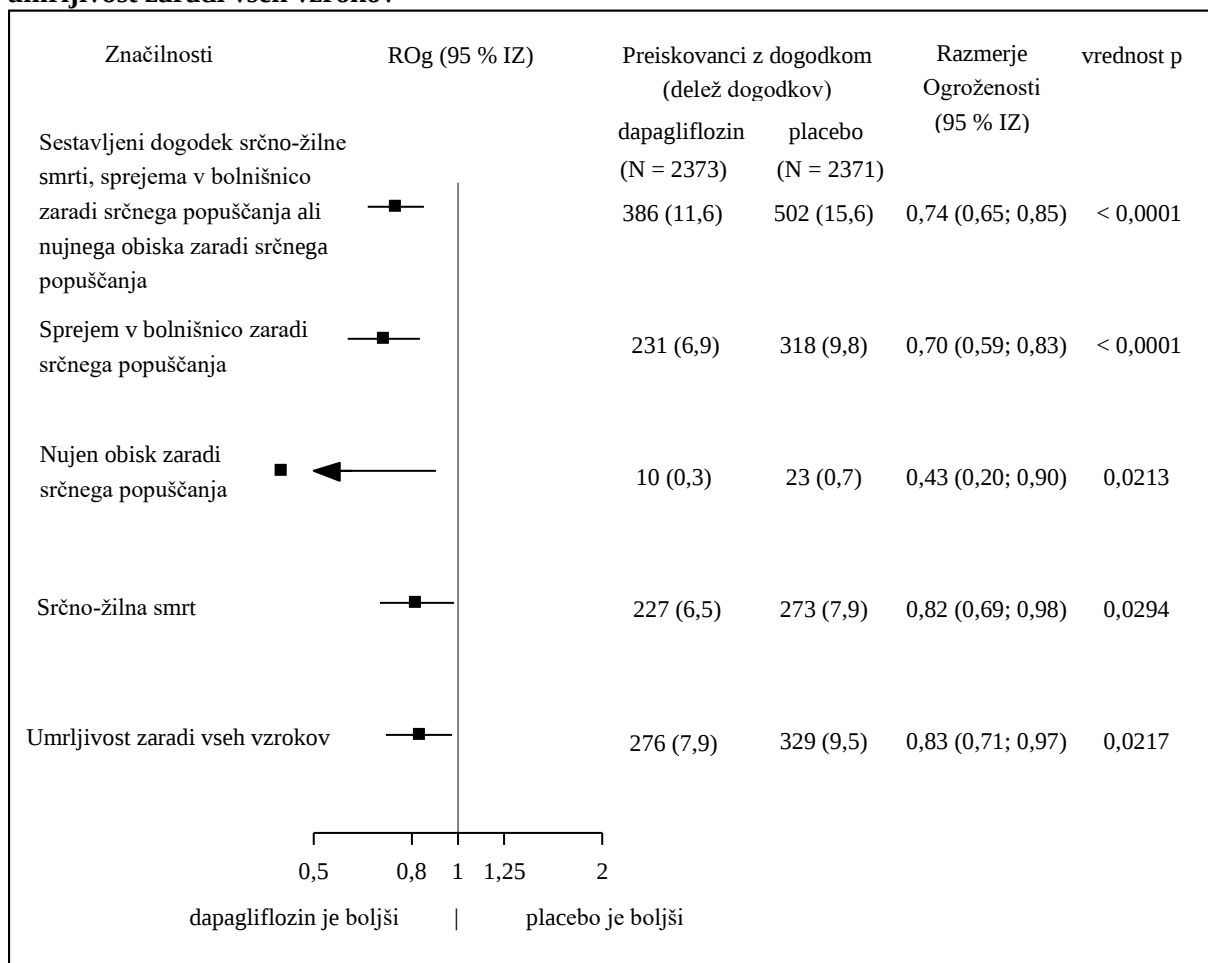
HR = razmerje ogroženosti (Hazard ratio) IZ = interval zaupanja.

Nujen obisk zaradi srčnega popuščanja je bil opredeljen kot nujen, nenačrtovan pregled pri zdravniku, npr. v ambulanti za nujno pomoč, s potrebo po zdravljenju poslabšanja srčnega popuščanja (razen zgolj povečanja odmerka peroralnih diuretikov).

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

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

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



Nujen obisk zaradi srčnega popuščanja je bil opredeljen kot nujen, nenačrtovan pregled pri zdravniku, npr. v ambulanti za nujno pomoč, s potrebo po zdravljenju poslabšanja srčnega popuščanja (razen zgolj povečanja odmerka peroralnih diuretikov).

Števila prvih dogodkov posameznih elementov so dejanska števila prvih dogodkov za vsak element in se ne seštevajo v število dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku.

Deleži dogodkov so prikazani kot število preiskovancev z dogodkom na 100 bolnik-let spremljanja.

Vrednosti p za posamezne elemente in za umrljivost zaradi vseh vzrokov so nominalne.

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

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

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

Izidi po navedbi bolnikov – simptomi srčnega popuščanja

Terapevtski učinek dapagliflozina na simptome srčnega popuščanja so ocenjevali z oceno KCCQ-TSS (Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire); ta kvantificira pogostnost in izrazitost simptomov srčnega popuščanja, vključno z utrujenostjo, perifernimi edemi, dispnejo in ortopnejo. Ocena sega od 0 do 100, pri čemer višja ocena pomeni boljše zdravstveno stanje.

Zdravljenje z dapagliflozinom je statistično značilno in klinično pomembno koristilo pri simptomih srčnega popuščanja v primerjavi s placebom, merjeno s spremembo KCCQ-TSS od izhodišča do 8. meseca (razmerje dobitka 1,18 [95 % IZ: 1,11; 1,26], $p < 0,0001$). K rezultatom sta pripomogla tako pogostnost simptomov kot breme simptomov. Korist je bila opazna tako glede izboljšanja simptomov srčnega popuščanja kot preprečitve poslabšanja simptomov srčnega popuščanja.

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

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

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

^a Število bolnikov, ki so imeli zabeleženo oceno KCCQ-TSS ali so umrli pred potekom 8 mesecev.

^b Število bolnikov, ki so imeli zabeleženo izboljšanje za vsaj 5, 10 ali 15 točk od izhodišča. Za bolnike, ki so umrli pred določeno časovno točko, je upoštevano, kot da se jim stanje ni izboljšalo.

^c Pri izboljšanju je razmerje obetov > 1 v korist 10 mg dapagliflozina.

^d Število bolnikov, ki so imeli zabeleženo poslabšanje za vsaj 5 ali 10 točk od izhodišča. Za bolnike, ki so umrli pred določeno časovno točko, je upoštevano, kot da se jim je stanje poslabšalo.

^e Pri poslabšanju je razmerje obetov < 1 v korist 10 mg dapagliflozina.

^f Vrednosti p so nominalne.

Nefropatija

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

Študija DELIVER: srčno popuščanje z iztisnim deležem levega prekata > 40 %

Študija DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure) je bila mednarodna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija. Zajela je bolnike v starosti ≥ 40 let s srčnim popuščanjem (razred II do

IV po NYHA) z LVEF > 40 % in znaki strukturne bolezni srca. Namen študije je bila primerjava vpliva dapagliflozina in placeba na pojavnost srčno-žilnih smrti in poslabšanj srčnega popuščanja.

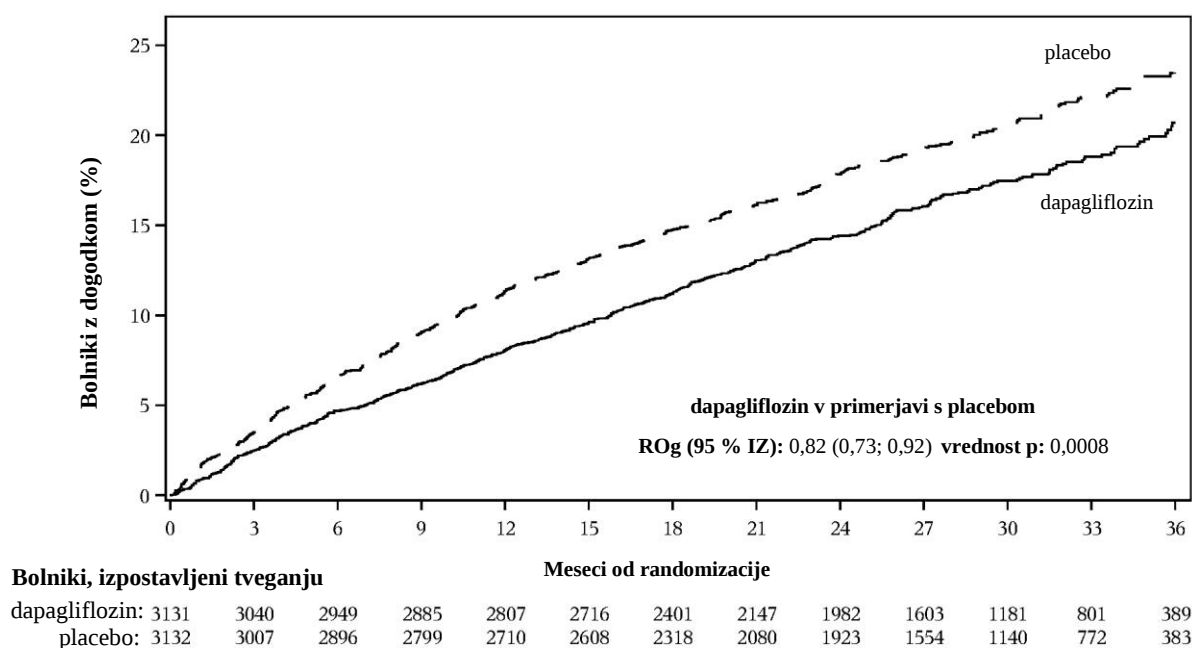
Od 6.263 bolnikov je bilo 3.131 randomiziranih na 10 mg dapagliflozina in 3.132 na placebo; bolnike so mediano spremljali 28 mesecev. V študijo je bilo vključenih 654 (10 %) bolnikov s subakutnim srčnim popuščanjem (opredeljeni kot randomizirani med hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja ali v 30 dneh po odpustu). Povprečna starost bolnikov v študiji je bila 72 let in 56 % je bilo moških.

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

Povprečna eGFR je bila 61 ml/min/1,73 m², 49 % bolnikov je imelo eGFR < 60 ml/min/1,73 m², 23 % eGFR < 45 ml/min/1,73 m² in 3 % eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

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

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

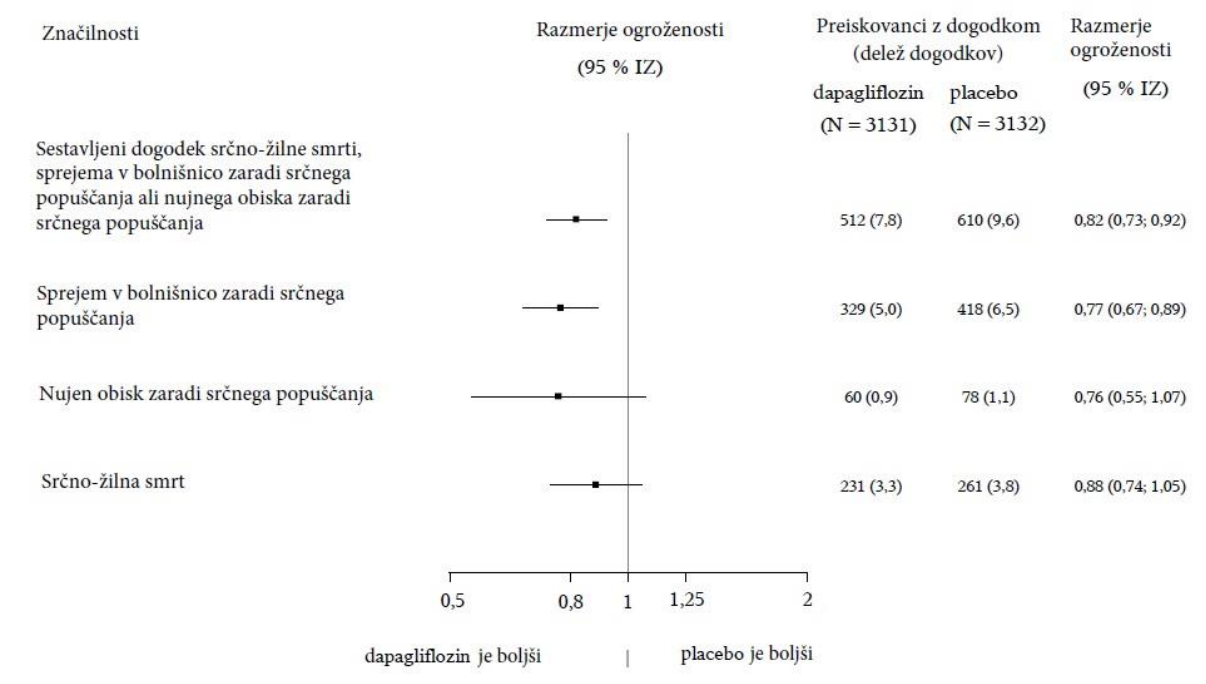


Nujen obisk zaradi srčnega popuščanja je bil opredeljen kot nujen, nenačrtovan pregled pri zdravniku, npr. v ambulanti za nujno pomoč, s potrebo po zdravljenju poslabšanja srčnega popuščanja (razen zgolj povečanja odmerka peroralnih diuretikov).

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

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

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



Nujen obisk zaradi srčnega popuščanja je bil opredeljen kot nujen, nenačrtovan pregled pri zdravniku, npr. v ambulanti za nujno pomoč, s potrebo po zdravljenju poslabšanja srčnega popuščanja (razen zgolj povečanja odmerka peroralnih diuretikov).

Števila prvih dogodkov za posamezne elemente so dejanska števila prvih dogodkov za vsak element in se ne seštevajo v število dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku.

Deleži dogodkov so prikazani kot število preiskovancev z dogodkom na 100 bolnik-let spremljanja.

Srčno-žilna smrt, tukaj prikazana kot komponenta primarnega opazovanega dogodka, je bila testirana tudi kot sekundaren opazovani dogodek ob formalni kontroli za napako tipa 1.

Dapagliflozin je bil superioren placebo pri zmanjšanju celotnega števila dogodkov srčnega popuščanja (opredeljenega kot prva ali ponovna hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja ali nujen obisk zaradi srčnega popuščanja) in srčno-žilnih smrti; v skupini z dapagliflozinom je bilo 815 dogodkov in v skupini s placebom 1.057 dogodkov (razmerje deležev 0,77 [95 % IZ: 0,67; 0,89], $p = 0,0003$).

Korist zdravljenja z dapagliflozinom v primerjavi s placebom za primarni opazovani dogodek je bila opazna v podskupinah bolnikov z LVEF ≤ 49 %, 50-59 % in ≥ 60 %. Učinki so se skladali tudi med drugimi ključnimi podskupinami, opredeljenimi npr. po starosti, spolu, razredu NYHA, ravni NT-proBNP, statusu subakutne bolezni in statusu sladkorne bolezni tipa 2.

Izidi po navedbi bolnikov – simptomi srčnega popuščanja

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

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

Srčno popuščanje v študijah DAPA-HF in DELIVER

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

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

Kronična ledvična bolezen

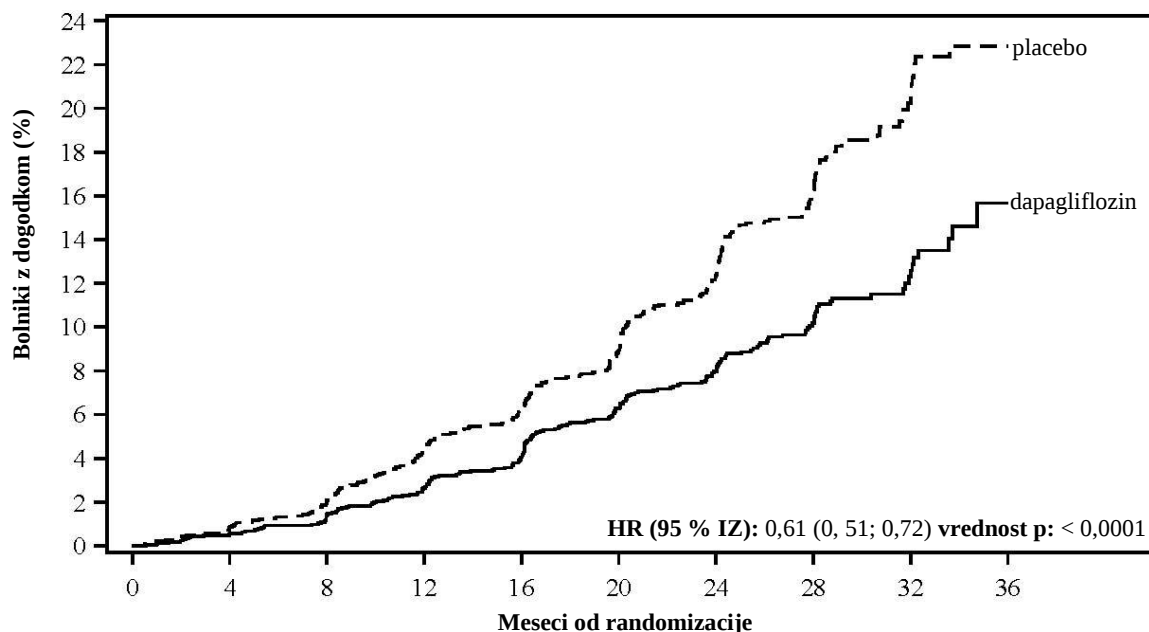
Študija o oceni učinka dapagliflozina na ledvične izide in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (DAPA-CKD) je bila mednarodna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (CKD-Chronic Kidney Disease) z eGFR ≥ 25 do < 75 ml/min/1,73 m² in albuminurijo (UACR ≥ 200 in ≤ 5000 mg/g) za ugotavljanje vpliva dapagliflozina v primerjavi s placebom, dodanega osnovnemu standardnemu zdravljenju, na pojavnost naslednjih sestavljenih opazovanih dogodkov: trajno zmanjšanje eGFR za ≥ 50 %, končna odpoved ledvic (ESKD-End-Stage Kidney Disease) (opredeljena s trajnim zmanjšanjem eGFR na < 15 ml/min/1,73 m², zdravljenjem s kronično dializo ali presaditvijo ledvice), smrt zaradi srčno-žilnih ali ledvičnih vzrokov.

Od 4.304 bolnikov je bilo 2.152 randomiziranih na 10 mg dapagliflozina in 2.152 na placebo, bolnike so spremljali mediano 28,5 meseca. Zdravljenje se je nadaljevalo, če je eGFR med študijo padla na raven pod 25 ml/min/1,73 m² in se je lahko nadaljevalo v primerih, ko je bila potrebna dializa.

Povprečna starost populacije v študiji je bila 61,8 leta, delež moških pa je bil 66,9 %. V izhodišču je bila povprečna vrednost eGFR 43,1 ml/min/1,73 m², mediana UACR pa 949,3 mg/g, 44,1 % bolnikov je imelo eGFR 30 do < 45 ml/min/1,73 m², 14,5 % pa eGFR < 30 ml/min/1,73 m². 67,5 % bolnikov je imelo sladkorno bolezen tipa 2. Bolniki so bili deležni standardnega zdravljenja (SOC–standard of care); 97,0 % bolnikov je bilo zdravljenih z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (ACEi) ali blokatorjem angiotenzinskih receptorjev (ARB).

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

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



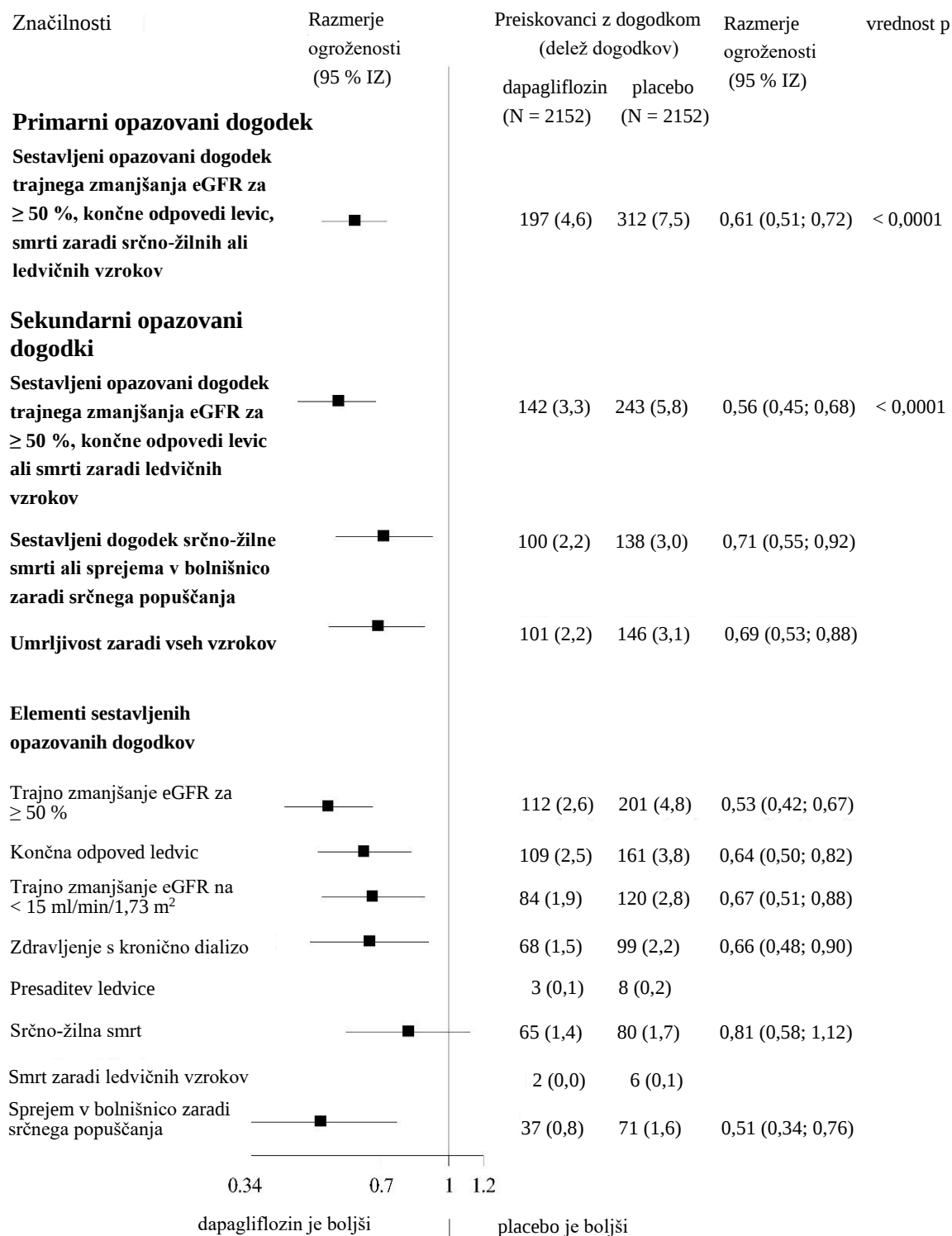
Bolniki, izpostavljeni tveganju

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

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

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

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



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

Terapevtska korist dapagliflozina je bila enaka pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in sladkorno boleznijo tipa 2 ter pri bolnikih brez sladkorne bolezni. Dapagliflozin je zmanjšal pojavljanje primarnega sestavljenega opazovanega dogodka trajnega zmanjšanja eGFR za ≥ 50 %, končne odpovedi ledvic, smrti zaradi srčno-žilnih ali ledvičnih vzrokov z razmerjem ogroženosti

0,64 (95 % IZ 0,52; 0,79) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in 0,50 (95 % IZ 0,35; 0,72) pri bolnikih brez sladkorne bolezni.

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

Pediatrična populacija

Sladkorna bolezen tipa 2

V kliničnih študijah pri otrocih in mladostnikih starih 10 – 24 let s sladkorno boleznijo tipa 2, so bili bolniki, ki so že prejeli metformin, insulin ali kombinacijo metformina in insulina, randomizirani v skupino z 10 mg dapagliflozina ($n = 39$) in v skupino, ki je prejela placebo ($n = 33$). Delež randomiziranih bolnikov mlajših od 18 let je bil 74 %. Prilagojena povprečna sprememba HbA1c za dapagliflozin v primerjavi s placebom je bila od izhodišča do 24. tedna $-0,75$ % (95 % IZ $-1,65$; $0,15$). V starostni skupini < 18 let je bila prilagojena povprečna sprememba HbA1c za dapagliflozin v primerjavi s placebom $-0,59$ % (95 % IZ $-1,66$; $0,48$). V starostni skupini ≥ 18 let je bila povprečna sprememba HbA1c glede na izhodiščno vrednost $-1,52$ % v skupini, ki so prejeli dapagliflozin ($n = 9$) in $0,17$ % v skupini, ki so prejeli placebo ($n = 6$). Poročali so o podobni učinkovitosti in varnosti pri odrasli populaciji, ki je prejela dapagliflozin. Varnost in prenašanje sta bili nadaljnje potrjeni v 28-tedenski podaljšani študiji varnosti.

Srčno popuščanje in kronična ledvična bolezen

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z dapagliflozinom za vse podskupine pediatrične populacije za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in za zdravljenje kronične ledvične bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Izločanje

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

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

Linearnost

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

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Starejši (> 65 let)

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

Pediatrična populacija

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

Spol

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

Rasa

Sistemska izpostavljenost se med belsko, črnsko in azijsko raso klinično ni pomembno razlikovala.

Telesna masa

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Toksični učinki na razmnoževanje in razvoj

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

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

V ločeni študiji pre- in postnatalnega razvoja so podganjim samicam-materam odmerjali to zdravilo od 6. dne gestacije do 21. postnatalnega dneva; mladiči so bili posredno izpostavljeni *in utero* in med obdobjem dojenja. (Izvedena je bila satelitska študija za oceno izpostavljenosti dapagliflozinu v mleku in pri mladičih.) Večjo pojavnost in izrazitost razširitve ledvičnega meha so opazili pri odraslem potomstvu obravnavanih samic-mater, vendar le pri največjem preskušanem odmerku (pri katerem je bila izpostavljenost mater dapagliflozinu 1.415-krat in mladičev 137-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka). Dodatni toksični učinki na razvoj so bili omejeni na z odmerkom povezana zmanjšanja telesne mase mladičev, zabeležili pa so jih le pri odmerkih ≥ 15 mg/kg/dan (to je povezano z izpostavljenostjo mladičev, ki je ≥ 29 -krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka). Maternalna toksičnost je bila opazna le pri največjem preskušanem odmerku in je bila omejena na prehodna zmanjšanja telesne mase in uživanje hrane pri tem odmerku. Raven brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – no observed adverse effect level) za razvojne toksične učinke – najmanjši preskušani odmerek – je povezana z večkratnikom maternalne systemske izpostavljenosti, ki je približno 19-krat tolikšna kot izpostavljenost človeka pri največjem priporočenemu odmerku za človeka.

V dodatnih študijah embrio-fetalnega razvoja pri podganah in kuncih so dapagliflozin dajali v presledkih, ki so se ujemali z glavnimi obdobji organogeneze pri posamezni živalski vrsti. Pri kuncih niso pri nobenem od odmerkov ugotovili niti maternalne niti razvojne toksičnosti; največji preskušani odmerek je bil povezan s sistemsko izpostavljenostjo, ki je bila približno 1.191-krat tolikšna kot pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka. Pri podganah ni bil dapagliflozin ne embrioletalen ne teratogen pri izpostavljenostih, ki so bile do 1.441-krat tolikšne kot pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460i)
laktoza
krospovidon (E1202)
silicijev dioksid (E551)

magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

polivinilalkohol (E1203)

titanov dioksid (E171)

makrogol (3350) (E1521)

smukec (E553b)

železov oksid, rumeni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Alu/Alu pretisni omot

Velikosti pakiranj s 14, 28 in 98 filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih koledarskih pretisnih omotih.

Velikosti pakiranj s 30 x 1 in 90 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Švedska

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

Edistride 5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/15/1052/001 14 filmsko obloženih tablet

EU/1/15/1052/002 28 filmsko obloženih tablet

EU/1/15/1052/003 98 filmsko obloženih tablet

EU/1/15/1052/004 30 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

EU/1/12/1052/005 90 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

Edistride 10 mg filmsko obložene tablete

EU/1/15/1052/006 14 filmsko obloženih tablet

EU/1/15/1052/007 28 filmsko obloženih tablet

EU/1/15/1052/008 98 filmsko obloženih tablet

EU/1/15/1052/009 30 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

EU/1/12/1052/010 90 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09. november 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 24. september 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Velika Britanija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA 5 mg****1. IME ZDRAVILA**

Edistride 5 mg filmsko obložene tablete
dapagliflozin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje dapagliflozin propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 5 mg dapagliflozina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 x 1 filmsko obložena tableta
90 x 1 filmsko obložena tableta
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET)

EU/1/15/1052/001 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1052/002 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1052/003 98 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

edistride 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PERFORIRANI PRETISNI OMOTI ZA POSAMEZNI ODMEREK 5 mg

1. IME ZDRAVILA

Edistride 5 mg tablete
dapagliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NEPERFORIRANI KOLEDARSKI PRETISNI OMOTI 5 mg

1. IME ZDRAVILA

Edistride 5 mg tablete
dapagliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Ponedeljek Torek Sreda Četrtek Petek Sobota Nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA 10 mg****1. IME ZDRAVILA**

Edistride 10 mg filmsko obložene tablete
dapagliflozin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje dapagliflozin propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 10 mg dapagliflozina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 x 1 filmsko obložena tableta
90 x 1 filmsko obložena tableta
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET)

EU/1/15/1052/006 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1052/007 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1052/008 98 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta
EU/1/15/1052/010 90 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

edistride 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PERFORIRANI PRETISNI OMOTI ZA POSAMEZNI ODMEREK 10 mg

1. IME ZDRAVILA

Edistride 10 mg tablete
dapagliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NEPERFORIRANI KOLEDARSKI PRETISNI OMOTI 10 mg

1. IME ZDRAVILA

Edistride 10 mg tablete
dapagliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Ponedeljek Torek Sreda Četrtek Petek Sobota Nedelja

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Edistride 5 mg filmsko obložene tablete Edistride 10 mg filmsko obložene tablete dapagliflozin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Edistride in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Edistride
3. Kako jemati zdravilo Edistride
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Edistride
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Edistride in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Edistride

Zdravilo Edistride vsebuje učinkovino dapagliflozin. Spada v skupino zdravil, imenovanih "zaviralci natrij-glukoznega soprenašalca 2" (SGLT2 – sodium glucose co-transporter-2). Delujejo tako, da v ledvicah zavrejo beljakovino SGLT2. Z zavrtjem te beljakovine se sladkor v krvi (glukoza), sol (natrij) in voda z urinom odstranijo iz telesa.

Za kaj uporabljamo zdravilo Edistride

Zdravilo Edistride se uporablja za zdravljenje:

- **Sladkorne bolezni tipa 2**
 - Pri odraslih in otrocih starih 10 let in več.
 - Če sladkorne bolezni tipa 2 ni mogoče urediti z dieto in telesno dejavnostjo.
 - Zdravilo Edistride se lahko uporablja samo ali skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni.
 - Pomembno je, da še naprej upoštevate navodila glede diete in telesne dejavnosti, ki ste jih dobili od zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.
- **Srčnega popuščanja**
 - Pri odraslih (starih 18 let in več), če srce krvi ne črpa tako dobro, kot bi moralo.
- **Kronične ledvične bolezni**
 - Pri odraslih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Kaj je sladkorna bolezen tipa 2 in kako pomaga zdravilo Edistride?

- Pri sladkorni bolezni tipa 2 v telesu ne nastaja dovolj insulina ali pa telo ne more ustrezno uporabiti insulina, ki nastaja. To povzroči visoko koncentracijo sladkorja v krvi. Posledice so lahko resne težave, na primer bolezen srca ali ledvic, slepota in slab pretok krvi v rokah ali nogah.
- Zdravilo Edistride deluje tako, da odstranjuje odvečni sladkor iz vašega telesa. Lahko pomaga tudi preprečiti srčno bolezen.

Kaj je srčno popuščanje in kako pomaga zdravilo Edistride?

- Ta vrsta srčnega popuščanja se pojavi, če srce ne črpa krvi v pljuča in druge dele telesa tako dobro, kot bi moralo. To lahko povzroči resne zdravstvene težave in potrebo po zdravljenju v bolnišnici.
- Najpogostejši simptomi srčnega popuščanja so zasoplost, nenehna utrujenost ali huda utrujenost in otekanje gležnjev.
- Zdravilo Edistride pomaga zaščititi srce pred poslabšanjem in izboljša simptome. Zmanjša lahko potrebo po zdravljenju v bolnišnici in nekaterim bolnikom lahko pomaga živeti dlje.

Kaj je kronična ledvična bolezen in kako pomaga zdravilo Edistride?

- Ko imate kronično ledvično bolezen, lahko ledvice postopoma izgubijo sposobnost delovanja. To pomeni, da ne bi mogle ustrezno očistiti in filtrirati vaše krvi. Izguba ledvične funkcije lahko povzroči resne zdravstvene težave in potrebo po bolnišnični oskrbi.
- Zdravilo Edistride pomaga zaščititi ledvice pred izgubo sposobnosti delovanja. To lahko nekaterim bolnikom podaljša življenje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Edistride

Ne jemljite zdravila Edistride

- če ste alergični na dapagliflozin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico

Diabetična ketoacidoza:

- če imate sladkorno bolezen in se vam pojavijo slabost ali bruhanje, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, hitro in globoko dihanje, zmedenost, neobičajna zaspanost ali utrujenost, slahek vonj izdihanega zraka, slahek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali znoja, ali hitra izguba telesne mase.
- zgornji simptomi so lahko znak "diabetične ketoacidoze" – redke vendar resne, včasih smrtno nevarne motnje, ki se lahko pojavi pri sladkorni bolezni zaradi zvišane ravni "ketonskih teles" v urinu ali krvi; pokaže se na laboratorijskih preiskavah.
- tveganje za nastanek diabetične ketoacidoze je lahko večje v primeru dolgotrajnejšega stradanja, prekomernega uživanja alkoholnih pijač, dehidracije, nenadnega zmanjšanja odmerka insulina ali povečane potrebe po insulinu zaradi večje operacije ali resne bolezni.
- če jemljete zdravilo Edistride, se lahko diabetična ketoacidoza pojavi, tudi če imate normalen krvni sladkor.

Če sumite, da imate diabetično ketoacidozo, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico ter ne vzemite tega zdravila.

Nekrotizirajoči fasciitis presredka:

- Če se pri vas pojavi kombinacija simptomov, ki vključujejo bolečino, občutljivost, rdečico ali otekanje spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom, skupaj s povišano telesno temperaturo ali splošnim slabim počutjem, se takoj posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi so lahko znak redke, vendar resne ali celo življenjsko nevarne okužbe, ki se imenuje nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierjeva gangrena, ki uniči tkivo pod kožo. Fournierjevo gangreno je treba takoj začeti zdraviti.

Pred začetkom jemanja zdravila Edistride se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro

- če imate "sladkorno bolezen tipa 1" – to je oblika sladkorne bolezni, ki se običajno pojavi v mladosti in pri kateri telo ne izdeluje insulina. Zdravila Edistride se ne sme uporabljati za zdravljenje tega stanja.

- če imate sladkorno bolezen in težave z ledvicami – zdravnik vam bo morda naročil, da za uravnavanje sladkorja v krvi jemljete dodatno ali drugo zdravilo.
- če imate težave z jetri – zdravnik bo pri vas morda začel zdravljenje z manjšim odmerkom.
- če uporabljate zdravila za znižanje krvnega tlaka (antihipertenzive) in imate ali ste kdaj imeli nizek krvni tlak (hipotenzijo). Več informacij je na voljo v nadaljevanju v poglavju "Druga zdravila in zdravilo Edistride".
- če imate zelo veliko koncentracijo sladkorja v krvi zaradi česar ste dehidrirani (čezmerno izgubljate telesne tekočine). Možni znaki dehidracije so naštet v poglavju 4. Obvestite zdravnika pred začetkom jemanja zdravila Edistride, če se je pri vas pojavil kateri koli izmed naštetih znakov.
- če so se pri vas pojavili navzea (občutek siljenja na bruhanje), bruhanje ali vročina ali ne zmorete jesti ali piti. Ta stanja lahko povzročijo dehidracijo. Zdravnik vam bo morda svetoval, da za preprečitev dehidracije prenehate z jemanjem zdravila Edistride vse dokler si ne opomorete.
- če se vam pogosto pojavljajo okužbe sečil. To zdravilo lahko povzroči okužbe sečil in zdravnik vas bo morda želel natančneje kontrolirati. Če se vam pojavi resna okužba, vam bo zdravnik morda začasno spremenil zdravljenje.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo Edistride.

Sladkorna bolezen in nega stopal

Če imate sladkorno bolezen, je pomembno, da si redno pregledujete stopala in upoštevate ostale nasvete o negi stopal, ki ste jih prejeli od zdravstvenega delavca.

Glukoza v urinu

Zaradi načina delovanja zdravila Edistride, bo med zdravljenjem s tem zdravilom vaš urin pozitiven v preiskavah za prisotnost sladkorja.

Starejši (stari 65 let in več)

Če ste starejša oseba, lahko obstaja večje tveganje, da vaše ledvice slabše delujejo in da se zdravite z drugimi zdravili (glejte tudi 'Delovanje ledvic' zgoraj in 'Druga zdravila in zdravilo Edistride' spodaj).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Edistride se lahko uporablja pri otrocih starih 10 let in več za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. Za otroke mlajše od 10 let podatkov ni na voljo.

Uporaba zdravila Edistride ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, za zdravljenje srčnega popuščanja ali za zdravljenje kronične ledvične bolezni, ker pri teh bolnikih zdravilo ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Edistride

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti obvestite zdravnika:

- če jemljete zdravilo, ki se uporablja za odvajanje vode iz telesa (diuretik).
- če jemljete druga zdravila, ki zmanjšujejo količino sladkorja v vaši krvi, npr. insulin ali kakšno "sulfonilsečninsko" zdravilo. Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek teh drugih zdravil, da bi preprečil prekomerno zmanjšanje količine sladkorja v vaši krvi (hipoglikemijo).
- če jemljete litij, kajti zdravilo Edistride lahko zmanjša količino litija v krvi.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Če zanosite, morate prekiniti zdravljenje z

zdravilom Edistride, saj uporaba zdravila v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva. Posvetujte se z zdravnikom o tem, kako najbolje nadzorovati krvni sladkor med nosečnostjo.

Če dojite ali želite dojit, se posvetujte z zdravnikom pred jemanjem tega zdravila. Ne uporabljajte zdravila Edistride, če dojite. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Edistride nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Jemanje tega zdravila z drugimi zdravili, imenovanimi sulfonilsečnine, ali z insulinom lahko povzroči prekomerno zmanjšanje količine sladkorja v krvi (hipoglikemijo), kar lahko povzroči simptome kot so tresenje, znojenje in spremembe vida in lahko vpliva na vašo sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

Če med jemanjem zdravila Edistride občutite omotico, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev.

Zdravilo Edistride vsebuje laktozo

Zdravilo Edistride vsebuje laktozo (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom pred jemanjem tega zdravila.

3. Kako jemati zdravilo Edistride

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Koliko zdravila je treba vzeti

- Priporočeni odmerek je ena 10 mg tableta vsak dan.
- Če imate kakšne težave z jetri, lahko zdravnik zdravljenje začne z odmerkom 5 mg.
- Zdravnik vam bo predpisal jakost zdravila, ki je za vas primerna.

Jemanje tega zdravila

- Tableto zaužijte celo s pol kozarca vode.
- Tableto lahko vzamete s hrano ali brez nje.
- Tableto lahko vzamete kadar koli tekom dneva, vendar jo poskusite vzeti vsak dan ob približno istem času. Tako si boste lažje zapomnili jo vzeti.

Zdravnik vam lahko zdravilo Edistride predpiše skupaj z drugimi zdravili. Pri jemanju teh drugih zdravil upoštevajte navodila zdravnika. Tako boste dosegli najboljše izide za svoje zdravje.

Dieta in telesna dejavnost lahko telesu pomagata, da bolje porablja krvni sladkor. Če imate sladkorno bolezen, je pomembno, da med jemanjem zdravila Edistride upoštevate dieto in program telesne vadbe, ki vam ju je priporočil zdravnik.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Edistride, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet zdravila Edistride, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. Vzemite s seboj pakiranje zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Edistride

Če ste pozabili vzeti tableto, je ukrepanje odvisno od tega, koliko časa je še do naslednjega odmerka.

- Če je do naslednjega odmerka 12 ur ali več, vzemite odmerek zdravila Edistride takoj, ko se spomnite. Nato pa vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, izpustite pozabljeni odmerek. Nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka zdravila Edistride, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Edistride

Ne prenehajte z jemanjem zdravila Edistride, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če imate sladkorno bolezen, se vam lahko količina sladkorja v vaši krvi brez tega zdravila poveča.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico, če imate katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- **angioedem**, ki je zelo redek (lahko se pojavi pri največ 1 od 10.000 bolnikov).
Znaki angioedema so:
 - oteklost obraza, jezika ali žrela
 - težave s požiranjem
 - koprivnica in težave z dihanjem.
- **diabetično ketoacidozo** - ta je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 redka (lahko se pojavi pri največ 1 od 1.000 bolnikov).
Znaki diabetične ketoacidoze (glejte tudi 2. poglavje, Opozorila in previdnostni ukrepi) so:
 - zvišana raven "ketonskih teles" v urinu ali krvi
 - slabost ali bruhanje
 - bolečine v trebuhu
 - prekomerna žeja
 - hitro in globoko dihanje
 - zmedenost
 - neobičajna zaspanost ali utrujenost
 - sladek vonj izdihanega zraka, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali znoja.
 - hitra izguba telesne mase

To se lahko pojavi ne glede na količino sladkorja v krvi. Zdravnik se bo morda odločil, da vam zdravljenje z zdravilom Edistride začasno prekine ali trajno konča.

- **nekrotizirajoči fasciitis presredka** ali Fournierjeva gangrena, resna okužba mehkega tkiva spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom, ki je zelo redka.

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, prenehajte z jemanjem zdravila Edistride in čim prej obiščite zdravnika:

- **okužba sečil**, ki je pogosta (lahko se pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov).
Znaki hude okužbe sečil so:
 - zvišana telesna temperatura ali mrzlica ali oboje
 - pekoč občutek pri odvajanju vode (uriniranju)
 - stranska bolečina ali bolečina v hrbtu.

Običajno se kri v urinu ne pojavi, a če jo opazite, takoj obvestite zdravnika.

Čim prej se posvetujte z zdravnikom, če imate katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- **nizek krvni sladkor** (hipoglikemija), ki je zelo pogost (lahko se pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov) – pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo to zdravilo skupaj s kakšnim sulfonilsečninskim zdravilom ali insulinom.
Znaki nizkega krvnega sladkorja so:

- tresenje, znojenje, občutek hude tesnobe, hitro utripanje srca
- lakota, glavobol, spremembe vida
- sprememba razpoloženja ali občutek zmedenosti.

Zdravnik vam bo povedal, kako zdraviti nizek krvni sladkor in kaj storiti, če se vam pojavi kateri od zgoraj opisanih znakov.

Drugi neželeni učinki med jemanjem zdravila Edistride:

Pogosti:

- okužba spolovil (glivice) na spolnem udu ali v nožnici (med znaki so lahko draženje, srbenje, nenavaden izcedek ali neprijeten vonj)
- bolečine v hrbtu
- nelagodje pri odvajanju vode (uriniranju), odvajanje več vode kot običajno ali potreba po pogostejšem odvajanju vode
- spremenjena količina holesterola ali maščob v vaši krvi (to se pokaže v preiskavah)
- povečanje števila rdečih krvnih celic v vaši krvi (to se pokaže v preiskavah)
- zmanjšanje ledvičnega očistka kreatinina (to se pokaže v preiskavah) na začetku zdravljenja
- omotica
- izpuščaj

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- glivična okužba
- čezmerna izguba tekočine iz vašega telesa (dehidracija, znaki lahko vključujejo zelo suha ali lepljiva usta, odvajanje malo ali nič urina ali hitro bitje srca)
- žeja
- zaprtost
- prebujanje iz spanja ponoči, da bi šli na vodo
- suha usta
- zmanjšanje telesne mase
- zvišanje kreatinina (to se pokaže v laboratorijskih preiskavah krvi) na začetku zdravljenja
- zvišanje sečnine (to se pokaže v laboratorijskih preiskavah krvi)

Zelo redki

- vnetje ledvice (tubulointersticijski nefritis)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Edistride

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu ali škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Edistride

- Učinkovina je dapagliflozin.
Ena tableta zdravila Edistride 5 mg filmsko obložene tablete vsebuje dapagliflozin propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 5 mg dapagliflozina.
Ena tableta zdravila Edistride 10 mg filmsko obložene tablete vsebuje dapagliflozin propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 10 mg dapagliflozina.
- Druge sestavine zdravila so:
 - jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E460i), laktoza (glejte poglavje 2 "Zdravilo Edistride vsebuje laktozo"), krospovidon (E1202), silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b).
 - filmska obloga: polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), makrogol (3350) (E1521), smukec (E553b), rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Edistride in vsebina pakiranja

Tablete zdravila Edistride 5 mg filmsko obložene tablete so rumene barve, okrogle oblike s premerom 0,7 cm. Na eni strani imajo vtisnjeno oznako "5" in na drugi strani "1427".

Tablete zdravila Edistride 10 mg filmsko obložene tablete so rumene barve in rombaste oblike s približnimi diagonalami 1,1 x 0,8 cm. Na eni strani imajo vtisnjeno oznako "10" in na drugi strani "1428".

Zdravilo Edistride 5 mg filmsko obložene tablete in zdravilo Edistride 10 mg filmsko obložene tablete sta na voljo v pretisnih omotih v velikostih pakiranj s 14, 28 ali 98 filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih koledarskih omotih ter s 30 x 1 ali 90 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek.

V vaši državi morda na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Magyarország

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Laboratorio Tau, S. A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

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

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: +351 22 986 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za dapagliflozin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o policitemiji iz literature in spontanih poročil ter glede na verjeten mehanizem delovanja, odbor PRAC meni, da obstaja dovolj dokazov, ki upravičujejo vzročno povezavo med dapagliflozinom in policitemijo. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo dapagliflozin, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja z splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za dapagliflozin odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) dapagliflozin nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.