

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Dagrafors – Даграфорс 10 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Даграфорс 10 mg филм-обложени таблети

Секоја филм-обложена таблета содржи 10 mg дапаглифлозин.

Експципиенс со познато дејство:

Даграфорс 10 mg филм-обложени таблети

Секоја филм-обложена таблета содржи 97,38 mg лактоза.

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета)

Даграфорс 10 mg филм-обложени таблети:

Светло кафеникаво жолти, овални, биконвексни, филм-обложени таблети, со разделна линија на едната страна. На едната страна од разделната линија има ознака 1, а на другата страна ознака 0. Таблетата може да се подели на две еднакви дози. Димензии на таблетата: приближно 13 x 6,5 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Дијабетес мелитус тип 2

Лекот Даграфорс е индициран кај возрасни и деца на возраст од 10 години и повеќе за третман на недоволно контролиран дијабетес мелитус тип 2 како дополнување на диетата и вежбањето.

- како монотерапија кога метформинот се смета за несоодветен поради интолеранција.
- како дополнување на други лекови за третман на дијабетес тип 2.

За резултатите од студиите во однос на комбинацијата на терапии, ефектите врз гликемиската контрола, кардиоваскуларните и бубрежните настани кај пациенти со дијабетес тип 2 и проучуваните популации, погледнете во точките 4.4, 4.5 и 5.1.

Срцева слабост кај пациенти со дијабетес тип 2

Лекот Даграфорс е индициран кај возрасни со дијабетес тип 2 за третман на симптоматска хронична срцева слабост.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Дијабетес мелитус тип 2

Препорачаната доза е 10 mg дапаглифлозин еднаш дневно.

Кога дапаглифлозин се користи во комбинација со инсулин или инсулински секретагог, како што е сулфониуреа, може да се земе предвид помала доза на инсулин или инсулински секретагог за да се намали ризикот од хипогликемија (погледнете во точките 4.5 и 4.8).

Срцева слабост кај пациенти со дијабетес тип 2

Препорачаната доза е 10 mg дапаглифлозин еднаш дневно.

Посебни популации

Ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата врз основа на бубрежната функција.

Поради ограниченото искуство, кај пациентите со $GFR < 25 \text{ ml/min}$ не се препорачува започнување на третманот со дапаглифлозин.

Кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2, ефикасноста на дапаглифлозин во намалувањето на гликозата е намалена кога стапката на гломеруларна филтрација (GFR) е $< 45 \text{ ml/min}$ и најверојатно е отсутна кај пациентите со тешко бубрежно нарушување. Затоа, ако GFR падне под 45 ml/min , треба да се земе предвид дополнителен третман за намалување на гликозата кај пациентите со дијабетес мелитус тип 2, доколку е потребна дополнителна контрола на гликемијата (погледнете во точките 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо или умерено хепатално нарушување. Кај пациенти со тешко хепатално нарушување, се препорачува почетна доза од 5 mg. Доколку добро се поднесува, дозата може да се зголеми до 10 mg (погледнете во точките 4.4 и 5.2).

Постари лица (≥ 65 години)

Не се препорачува прилагодување на дозата врз основа на возраста.

Педијатриска популација

Не е потребно прилагодување на дозата за третман на дијабетес мелитус тип 2 кај деца на возраст од 10 години и повеќе (погледнете во точките 5.1 и 5.2). Нема достапни податоци за деца под 10-годишна возраст.

Безбедноста и ефикасноста на дапаглифлозин за третман на срцева слабост кај деца под 18 години сè уште не се утврдени. Нема достапни податоци.

Начин на администрација

Дапаглифлозин може да се зема перорално еднаш дневно, во секое време од денот со или без храна. Таблетите треба да се голтнат со пола чаша вода. Таблетите од 10 mg може да се поделат на две еднакви дози или со цел да се олесни голтањето.

4.3. Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Општо

Дапаглифлозин не треба да се употребува кај пациенти со тип 1 дијабетес мелитус (погледнете “Дијабетична кетоацидоза” во точка 4.4).

Ренално нарушување

Поради ограниченото искуство, кај пациенти со $GFR < 25 \text{ ml/min}$ не се препорачува започнување на третманот со дапаглифлозин.

Ефикасноста на дапаглифлозин во намалувањето на гликозата зависи од бубрежната функција и таа е намалена кај пациенти со $GFR < 45 \text{ mL/min}$ и најверојатно е отсутна кај пациенти со тешко бубрежно нарушување (погледнете во точките 4.2, 5.1 и 5.2).

Во една студија кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 со умерено бубрежно нарушување ($GFR < 60 \text{ mL/min}$), кај поголем дел од пациентите третирани со дапаглифлозин се појавиле несакани реакции на зголемување на креатинин, фосфор, паратирииден хормон (PTH) и хипотензија, во споредба со плацебо.

Хепатално нарушување

Има само ограничено искуство од клиничките студии кај пациенти со хепатално нарушување. Изложеноста на дапаглифлозин е зголемена кај пациенти со тешко хепатално нарушување (погледнете во точките 4.2 и 5.2).

Употреба кај пациенти со ризик за намалување на волуменот и/или хипотензија

Поради механизмот на дејство, дапаглифлозин ја зголемува диурезата што може да доведе до умерено намалување на крвниот притисок, кое било забележано во клиничките студии (погледнете во точка 5.1). Тоа може да биде поизразено кај пациентите со многу високи концентрации на гликоза во крвта.

Треба да се внимава кај пациентите за коишто падот на крвниот притисок предизвикан од дапаглифлозин може да претставува ризик, како што се пациентите на антихипертензивна терапија со историја на хипотензија или постарите пациенти.

Во случај на интеркурентни состојби кои може да доведат до губење на волуменот (на пр. гастроинтестинални заболувања), се препорачува внимателно следење на статусот на волуменот (на пр. физички преглед, мерења на крвен притисок, лабораториски тестови вклучувајќи хематокрит и електролити). Кај пациентите што се презентираат со намалување на волуменот се препорачува привремен прекин на третманот со дапаглифлозин, додека не се коригира загубата (погледнете во точка 4.8).

Дијабетична кетоацидоза

Ретки случаи на дијабетична кетоацидоза (ДКА), вклучувајќи и животозагрозувачки и фатални случаи, биле пријавени кај пациентите третирани со инхибитори на натриум-гликоза ко-транспортер 2 (SGLT2), вклучувајќи го и дапаглифлозин. Во голем број на случаи, презентацијата на состојбата била атипична со само умерено зголемени вредности на гликоза во крвта, под 14 mmol/L (250 mg/dL).

Ризикот од дијабетична кетоацидоза мора да се земе предвид во случај на неспецифични симптоми како што се гадење, повраќање, анорексија, абдоминална болка, прекумерна жед,



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

отежнато дишење, конфузија, невообичаен замор или поспаност. Пациентите треба веднаш да се проценат за кетоацидоза доколку се појават овие симптоми, без оглед на нивото на гликоза во крвта.

Кај пациентите кај коишто постои сомневање или дијагноза на ДКА, третманот со дапаглифлозин треба веднаш да се прекине.

Кај пациентите кои се хоспитализирани поради големи хируршки процедури или сериозни акутни заболувања, третманот треба да се прекине. Кај овие пациенти се препорачува следење на кетоните. Се претпочита мерење на нивоата на кетони во крвта, а не во урината. Третманот со дапаглифлозин може повторно да започне кога кетонските вредности ќе бидат нормални и состојбата на пациентот ќе биде стабилизирана.

Пред да се започне третманот со дапаглифлозин, треба да се земат предвид факторите од историјата на пациентот коишто можат да ја предиспонираат појавата на кетоацидоза.

Во пациентите кои може да бидат изложени на поголем ризик од ДКА се вклучени пациенти со ниска функционална резерва на бета-клетки (на пр. пациенти со дијабетес тип 2 со низок C-пептид или латентен автоимун дијабетес кај возрасни (LADA) или пациенти со историја на панкреатитис), пациенти со состојби кои доведуваат до ограничен внес на храна или тешка дехидрација, пациенти каде што дозите на инсулин се намалени и пациенти со зголемени потреби за инсулин поради акутна болест, операција или злоупотреба на алкохол. Кај овие пациенти инхибиторите на SGLT2 треба да се користат со претпазливост

Не се препорачува повторно започнување на третманот со SGLT2 инхибитор кај пациентите што ќе доживеат ДКА додека се лекуваат со SGLT2 инхибитори, освен ако не се идентификува и не се разреши друг јасен преципитирачки фактор.

Во студиите за дијабетес мелитус тип 1 со дапаглифлозин, ДКА била пријавена со честа фреквенција. Дапаглифлозин не треба да се користи за третман на пациенти со дијабетес тип 1.

Некротизирачки фасциитис на перинеумот (Фурнијеова гангрена)

Постмаркетиншки случаи на некротизирачки фасциитис на перинеумот (исто така познат како Фурнијеова гангрена) биле пријавени кај пациентите припадници на машкиот и женскиот пол коишто земале SGLT2 инхибитори (погледнете во точка 4.8). Станува збор за еден редок, но сериозен и потенцијално животозагрозувачки настан за којшто е потребна ургентна хируршка интервенција и антибиотски третман.

Пациентите треба да се советуваат да побараат лекарска помош доколку доживеат комбинација на симптоми на болка, осетливост, еритем или оток во пределот на гениталиите или перинеумот, со треска или малаксаност. Имајте предвид дека на некротизирачкиот фасциитис може да му претходат или урогенитална инфекција или перинеален апсцес. Доколку постои сомневање за Фурнијеова гангрена, третманот со дапаглифлозин треба да се прекине и треба да се иницира ургентен третман (вклучувајќи антибиотици и хируршки дебридман).

Инфекции на уринарниот тракт

Уринарната екскреција на гликоза може да биде поврзана со зголемен ризик од инфекција на уринарниот тракт; затоа, при третман на пиелонефритис или уросепса треба да се земе предвид привремен прекин на третманот со дапаглифлозин.

Постари лица (≥ 65 години)



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Постарите пациенти може да бидат изложени на поголем ризик од намалување на волуменот и кај нив постои поголема веројатност дека ќе бидат лекувани со диуретици.

Кај постарите пациенти постои поголема веројатност да имаат нарушена бубрежна функција и/или да бидат третирани со антихипертензивни лекови кои можат да предизвикаат промени во бубрежната функција како што се инхибиторите на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (ACE-I) и блокатори на ангиотензин II тип 1 рецепторите (ARB).

Како и за сите пациенти, истите препораки за бубрежната функција важат и за постарите пациенти (погледнете во точките 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

Срцева слабост

Искуството со третманот со дапаглифлозин при класа IV на NYHA е ограничено.

Инфилтративна кардиомиопатија

Не се испитани пациенти со инфилтративна кардиомиопатија.

Зголемено ниво на хематокрит

Забележано е зголемено ниво на хематокрит при терапија со дапаглифлозин (погледнете во точка 4.8). Пациенти со изразени зголемувања на хематокрит треба да се следат и да се испита постоење на хематолошко заболување.

Ампутации на долните екстремитети

Зголемување на случаите на ампутација на долните екстремитети (првенствено на палецот) било забележано во долготрајните клинички студии за дијабетес мелитус тип 2 со инхибитори на SGLT2. Не е познато дали ова претставува ефект на класата на лекови. Важно е пациентите со дијабетес да се советуваат за рутинска превентивна нега на стапалата.

Лабораториски проценки на урината

Поради механизмот на дејство, пациентите коишто земаат дапаглифлозин ќе бидат позитивни на тестот за гликоза во урината.

Експииенси

Лекот Даграфорс содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на интолеранција на галактоза, тотален дефицит на лактаза или гликозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на таблета, што во суштина значи дека е „без натриум“.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Фармакодинамски интеракции

Диуретици

Дапаглифлозин може да го зголеми диуретичниот дејство на тиазидните диуретици и на диуретиците на хенлеовата петелка и може да го зголеми ризикот од дехидрација и хипотензија.



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

(погледнете во точка 4.4).

Инсулин и инсулински секретогоги

Инсулинот и инсулинските секретогоги, како што се сулфониуреата, предизвикуваат хипогликемија. Затоа, кога се користат во комбинација со дапаглифлозин кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2, може да биде потребна помала доза на инсулин или инсулински секретогог за да се намали ризикот од хипогликемија (погледнете во точките 4.2 и 4.8).

Фармакокинетски интеракции

Метаболизмот на дапаглифлозин се одвива првенствено преку глюкуронидна конјугација со посредство на UDP глюкуронозилтрансфераза 1A9 (UGT1A9).

Во *in vitro* студиите, дапаглифлозин ниту ги инхибирал цитохром P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ниту ги индуцирал CYPYP3A6, или CYPYP2A6.

Затоа, не се очекува дапаглифлозин да го промени метаболниот клиренс на истовремено администрираните лекови што се метаболизираат од страна на овие ензими.

Ефект на други лекови врз дапаглифлозин

Студиите за интеракции што биле спроведени кај здрави испитаници, користејќи главно дизајн на единечна доза, сугерираат дека фармакокинетиката на дапаглифлозин не се менува со метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, воглибоза, хидрохлоротијазид, буметанид, валсартан или симвастатин.

По истовремена администрација на дапаглифлозин со рифампицин (индуктор на различни активни транспортери и ензими кои го метаболизираат лекот) било забележано намалување на системската изложеност на дапаглифлозин (AUC) за 22%, но без клинички значаен ефект врз 24-часовната екскреција на гликоза во урината. Не се препорачува прилагодување на дозата. Не се очекува клинички значаен ефект со други индуктори (на пр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал).

По истовремена администрација на дапаглифлозин со мефенамична киселина (инхибитор на UGT1A9), било забележано зголемување на системската изложеност на дапаглифлозин за 55%, но без клинички значаен ефект врз 24-часовната екскреција на гликоза во урината. Не се препорачува прилагодување на дозата.

Ефект на дапаглифлозин врз други лекови

Дапаглифлозин може да ја зголеми бубрежната екскреција на литиум и може да дојде до намалување на нивоата на литиум во крвта. Серумската концентрација на литиум треба почесто да се следи по започнувањето на третманот со дапаглифлозин и по промените на дозата. Ве молиме упатете го пациентот кај лекарот што го препишува литиумот за да се следи серумската концентрацијата на литиум.

Во студиите за интеракции што биле спроведени кај здрави испитаници, користејќи главно дизајн на единечна доза, дапаглифлозин не ја променил фармакокинетиката на метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, хидрохлоротијазид, буметанид, валсартан, дигоксин (супстрат на P-gp) или варфарин (S-варфарин, супстрат на CYP2C9), или антикоагулантните дејства на варфаринот измерени со помош на INR. Комбинацијата на единечна доза на дапаглифлозин 20 mg и симвастатин (супстрат на CYP3A4) резултирала со 19% зголемување на AUC на симвастатин и 31% зголемување на AUC на симвастатинска киселина. Зголемувањето



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

на изложеноста на симвастатин и симвастатинска киселина не се смета за клинички релевантно.

Интерференција со тестот за одредување на 1,5-анхидроглуцитол (1,5-AG).

Следењето на гликемиската контрола со тестот за одредување на 1,5-AG не се препорачува, затоа што мерењата на 1,5-AG се несигурни при проценката на гликемиската контрола кај пациентите што земаат SGLT2 инхибитори. Се препорачува употреба на алтернативни методи за следење на гликемиската контрола.

Педијатриска популација

Студии за интеракции биле извршени само кај возрасни.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Нема податоци за употребата на дапаглифлозин кај бремени жени. Во студиите кај стаорци била забележана токсичност врз бубрезите во развој, во временскиот период што одговара на вториот и третиот триместар од бременоста кај луѓето (погледнете во точка 5.3). Затоа, употребата на дапаглифлозин не се препорачува во текот на вториот и третиот триместар од бременоста.

Кога ќе се детектира бременост, третманот со дапаглифлозин треба да се прекине.

Доење

Не е познато дали дапаглифлозин и/или неговите метаболити се излачуваат во мајчиното млеко. Од достапните фармакодинамски/токсиколошки податоци кај животните била утврдена екскреција на дапаглифлозин/метаболитите во млекото, како и фармаколошки посредувани ефекти кај доилките (погледнете во точка 5.3). Не може да се исклучи ризикот за новороденчињата/доенчињата. Дапаглифлозин не треба да се користи додека доите.

Плодност

Ефектот на дапаглифлозин врз плодноста кај луѓето не е проучен. Кај мажјаците и женките стаорци, дапаглифлозин не покажал никакви ефекти врз плодноста при било која тестирана доза.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Дапаглифлозин нема никакво или има само занемарливо влијание врз способноста за возење и за ракување со машини. Пациентите треба да бидат предупредени за ризикот од хипогликемија кога дапаглифлозин се користи во комбинација со сулфониуреа или инсулин.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Дијабетес мелитус тип 2

Во клиничките студии за дијабетес тип 2, повеќе од 15,000 пациенти биле третиран со дапаглифлозин.

Примарната проценка на безбедноста и подносливоста била извршена на претходно



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

специфицирана збирна анализа на 13 краткотрајни (до 24 недели) плацебо контролирани студии со 2,360 испитаници третирани со дапаглифлозин со доза од 10 mg и 2,295 третирани со плацебо.

Во студијата за кардиоваскуларни исходи на дапаглифлозин кај дијабетес мелитус тип 2 (студија DECLARE, погледнете во точка 5.1), 8,574 пациенти примале доза на дапаглифлозин од 10 mg и 8,569 примале плацебо, во текот на средно време на изложеност од 48 месеци. Вкупно, имало 30,623 пациент-години на изложеност на дапаглифлозин.

Најчесто пријавени несакани реакции низ клиничките студии биле гениталните инфекции.

Срцева слабост

Во студијата за кардиоваскуларен исход на дапаглифлозин кај пациенти со срцева слабост со намалена ејекциона фракција (студија DAPA-HF), 2,368 пациенти биле третирани со доза на дапаглифлозин од 10 mg и 2,368 пациенти со плацебо, во текот на средно време на изложеност од 18 месеци. Популацијата на пациенти вклучувала пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и без дијабетес, и пациенти со $eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. Во една студија за дапаглифлозин за кардиоваскуларен исход кај пациенти со срцева слабост со лева ејекциона фракција $> 40\%$ (DELIVER), 3,126 пациенти беа третирани со дапаглифлозин од 10 mg и 3,127 пациенти со плацебо за средно време на експозиција од 27 месеци. Популацијата на пациенти вклучи пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и без дијабетес, и пациенти со $eGFR \geq 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

Целокупниот безбедносен профил на дапаглифлозин кај пациенти со срцева слабост бил во согласност со познатиот безбедносен профил на дапаглифлозин.

Табеларен список на несакани реакции

Следниве несакани реакции се идентификувани во плацебо контролираните клинички студии и постмаркетиншкото следење. Ниту една не била поврзана со дозата. Несаканите реакции што се наведени подолу се класифицирани според фреквенцијата и класата на системи на органи (SOC). Категориите на фреквенција се дефинирани според следната класификација: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), многу ретки ($< 1/10,000$) и непознати (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци).

Табела 1. Несакани реакции од плацебо-контролирани клинички студии^a и постмаркетиншко искуство

Класа на системи на органи	Многу чести	Чести [*]	Помалку чести ^{**}	Ретки	Многу ретки
Инфекции и инфестации		Вулвовагинитис, баланитис и поврзани генитални инфекции ^{*,b,c} Инфекција на уринарниот тракт ^{*,b,d}	Габична инфекција ^{**}		Некротизирачк и фасциитис на перинеумот (Фуртисова гангрена) ^b



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Хипогликемија (кога се користи со SU или инсулин) ^b		Намалување на волуменот ^{b,e} Жед ^{**}	Дијабетична кетоацидоза (кога се користи кај дијабетес тип 2 мелитус) ^{b,i,k}	
Нарушувања на нервниот систем		Зашеметеност			
Гастроинтестинални нарушувања			Констипација ^{**} Сува уста ^{**}		
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Исип ^l			Ангиедем
Мускулоскелетни нарушувања на и нарушувања сврзното ткиво		Болка во грбот [*]			
Ренални и уринарни нарушувања		Дизурија полиурија ^{*,ф}	Ноктурија ^{**}		Тубулоинтерстицијален нефритис
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите			Вулвовагинален пруритус ^{**} генитален пруритус ^{**}		
Испитувања		Зголемен хематокрит ^g Намален ренален клиренс на креатинин за време на почетниот третман ^b Дислипидемија ^h	Зголемен креатинин во крвта за време на почетниот третман ^{**b} Зголемена уреа во крвта ^{**} Намалена телесна тежина ^{**}		

^a Табелата покажува до 24-неделни (краткорочни) податоци без оглед на спасоносниот третман за гликемијата.

^b Погледнете ја соодветната потточка подолу за дополнителни информации.

^c Вулвовагинитис, баланитис и поврзани генитални инфекции вклучуваат, на пр., претходно дефинираните претпочитани термини: микотична вулвовагинална инфекција, вагинална инфекција, баланитис кандиди, генитална кандидијаза, генитална инфекција, вулвовагинална кандидијаза, вулвовагинитис, баланитис кандиди, генитална кандидијаза, генитална инфекција, машка генитална инфекција, инфекција на пенисот, вулвитис, бактериски вагинитис, апсцес на вулвата.

^d Инфекцијата на уринарниот тракт ги вклучува следните претпочитани термини, наведени по редослед на пријавена честота: инфекција на уринарниот тракт, циститис, инфекција на уринарниот тракт предизвикана од ешерихија, инфекција на генитоуринарниот тракт, пиелонефритис, тригонитис, уретритис, инфекција на бубрежите и простатитис.

^e Намалување на волуменот вклучува, на пр., претходно дефинираните претпочитани термини: дехидратација,



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

хиповолемија, хипотензија.

^f Полиуријата ги вклучува претпочитаните термини: полакиурија, полиурија, зголемено мокрење.

^g Просечните промени од почетната вредност на хематокритот биле 2,30% за дапаглифлозин од 10 mg наспроти -0,33% за плацебо. Вредностите на хематокрит >55% биле пријавени кај 1,3% од испитаниците третирани со дапаглифлозин од 10 mg наспроти 0,4% од испитаниците третирани со плацебо.

^h Просечната процентуална промена од почетната вредност за дапаглифлозин од 10 mg наспроти плацебо, соодветно, била: вкупен холестерол 2,5% наспроти 0,0%; HDL холестерол 6,0% наспроти 2,7%; LDL холестерол 2,9% наспроти -1,0%; триглицериди -2,7% наспроти -0,7%.

ⁱ Погледнете во точка 4.4

^j Несаканата реакција била идентификувана од постмаркетинското следење. Осипот ги вклучува следните претпочитани термини, наведени по редоследот на зачестеноста во клиничките студии: исип, генерализиран исип, пруритичен исип, макуларен исип, макуло-папуларен исип, пустуларен исип, везикуларен исип и еритематозен исип. Во активно и плацебо контролираните клинички студии (дапаглифлозин, N=5936, Сите контролни групи, N=3403), фреквенцијата на осип била слична за дапаглифлозин (1,4%) и за сите контролни групи (1,4%), соодветно.

^k Пријавено во студијата за кардиоваскуларни исходи кај пациенти со дијабетес тип 2 (DECLARE). Фреквенцијата се заснова на годишна стапка.

* Пријавено кај $\geq 2\%$ од испитаниците и кај $\geq 1\%$ повеќе и кај уште најмалку 3 испитаници третирани со доза на дапаглифлозин од 10 mg во споредба со плацебо.

** Пријавено од истражувачот како евентуално поврзано, веројатно поврзано или поврзано со третманот во студијата и пријавено кај $\geq 0,2\%$ од испитаниците и кај $\geq 1\%$ повеќе и кај уште најмалку 3 испитаници третирани со доза на дапаглифлозин од 10 mg во споредба со плацебо.

Опис на поедини несакани реакции

Вулвовагинитис, баланитис и поврзани генитални инфекции

Во збирните безбедносни податоци од групата од 13 студии, вулвовагинитис, баланитис и поврзани генитални инфекции биле пријавени кај 5,5% и 0,6% од испитаниците кои примале дапаглифлозин од 10 mg и плацебо, соодветно. Повеќето инфекции биле благи до умерени, а испитаниците реагирале на почетниот курс на стандарден третман и ретко довеле до прекин на третманот со дапаглифлозин. Овие инфекции биле почести кај жените (8,4% и 1,2% за дапаглифлозин и плацебо, соодветно), додека кај испитаниците со претходна историја имало поголема веројатност од рекурентна инфекција.

Во студијата DECLARE, бројот на пациенти со сериозни несакани настани на генитални инфекции бил мал и урамнотежен: 2 пациенти во секоја од групите третирани со дапаглифлозин и плацебо.

Во студијата DAPA-HF, ниту еден пациент не пријавил сериозни несакани настани на генитални инфекции во групата третирани со дапаглифлозин и имало само еден пациент во плацебо групата. Имало 7 (0,3%) пациенти со несакани дејства што довеле до прекини поради генитални инфекции во групата третирани со дапаглифлозин и ниту еден во плацебо групата. Во DELIVER студијата, еден пациент (<0,1%) во секоја терапирана група пријави сериозно несакано дејство на генитална инфекција. Имаше 3 пациенти (0,1%) со несакани дејства кај кои дојде до прекин на терапијата како резултат на генитални инфекции во групата со дапаглифлозин и ниедно во плацебо групата.

Пријавени се случаи на фимоза/стекната фимоза истовремено со генитални инфекции и во некои случаи имаше потреба од циркумизија.

Некротизирачки фасциитис на перинеумот (Фурниеова гангрена)

Постмаркетиншки, кај пациентите коишто земале SGLT2 инхибитори, вклучително и дапаглифлозин, биле пријавени случаи на Фурниеова гангрена (погледнете во точка 4.4).

Во студијата DECLARE со 17,160 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и средно време на изложеност од 48 месеци, биле пријавени вкупно 6 случаи на Фурниеова гангрена, еден од групата третирани со дапаглифлозин и 5 во плацебо групата.



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Хипогликемија

Фреквенцијата на хипогликемија зависела од типот на заднинска терапија што била користена во клиничките студии за дијабетес мелитус.

За студиите на дапаглифлозин при монотерапија, како додаток на метформин или како додаток на ситаглиптин (со или без метформин), фреквенцијата на помали епизоди на хипогликемија била слична (< 5%) помеѓу третираните групи, вклучувајќи го и плацебо до 102 недели на третман. Во рамки на сите студии, главните настани на хипогликемија биле помалку чести и споредливи помеѓу групите третирани со дапаглифлозин или плацебо. Во студиите за додаток на сулфонилуреа и додаток на инсулински терапии имало повисоки стапки на хипогликемија (погледнете во точка 4.5).

Во една студија за додаток на глимепирид, во 24-та и 48-та недела, помали епизоди на хипогликемија биле пријавени почесто во групата третирана со дапаглифлозин 10 mg плус глимепирид (6,0% и 7,9%, соодветно) отколку во групата третирана со плацебо плус глимепирид (2,1% и 2,1%, соодветно).

Во една студија за додаток на инсулин, епизоди на голема хипогликемија биле пријавени кај 0,5% и 1,0% од испитаниците третирани со дапаглифлозин од 10 mg плус инсулин во 24 и 104 недела, соодветно, и кај 0,5% од испитаниците третирани со плацебо плус инсулински групи во 24-та и 104-та недела. Во 24-та и 104-та недела, биле забележани помали епизоди на хипогликемија, соодветно, кај 40,3% и 53,1% од испитаниците кои примале дапаглифлозин од 10 mg плус инсулин и кај 34,0% и 41,6% од испитаниците кои примале плацебо плус инсулин.

Во студијата за додаток на метформин и сулфонилуреа, до 24 недели, не биле пријавени епизоди на голема хипогликемија. Помали епизоди на хипогликемија биле пријавени кај 12,8% од испитаниците кои примале дапаглифлозин од 10 mg плус метформин и сулфонилуреа и кај 3,7% од испитаниците кои примале плацебо плус метформин и сулфонилуреа.

Во студијата DECLARE, не бил забележан зголемен ризик од голема хипогликемија со терапијата со дапаглифлозин во споредба со плацебо. Големи настани на хипогликемија биле пријавени кај 58 (0,7%) пациенти третирани со дапаглифлозин и 83 (1,0%) пациенти третирани со плацебо.

Во студијата DAPA-HF, големи настани на хипогликемија биле пријавени кај 4 (0,2%) пациенти во двете групи третирани со дапаглифлозин и плацебо. Во DELIVER студијата, беа пријавени сериозни случаи на хипогликемија кај 6 (0,2%) пациенти во групата со дапаглифлозин и 7 (0,2%) во плацебо групата. Сериозни случаи на хипогликемија беа забележани само кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус.

Намалување на волуменот

Во збирните безбедносни податоци од групата од 13 студии, реакциите што укажуваат на намалување на волуменот (вклучувајќи, извештаи за дехидрација, хиповолемија или хипотензија) биле пријавени кај 1,1% и 0,7% од испитаниците кои примале дапаглифлозин од 10 mg и плацебо, соодветно; Сериозни реакции се појавиле кај < 0,2% од испитаниците и тие биле избалансирани помеѓу групите третирани со дапаглифлозин од 10 mg и плацебо (погледнете во точка 4.4).

Во студијата DECLARE, бројот на пациенти со настани што укажуваат на намалување на волуменот бил избалансиран помеѓу третираните групи: 213 (2,5%) и 207 (2,4%) во групите третирани со дапаглифлозин и плацебо, соодветно. Сериозни несакани настани биле пријавени кај 81 (0,9%) и 70 (0,8%) во групите третирани со дапаглифлозин и плацебо, соодветно.



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Настаните генерално биле избалансирани помеѓу третираните групи во рамки на подгрупите на возраст, употреба на диуретици, крвен притисок и употреба на инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим (ACE-I)/блокатори на ангиотензин II тип 1 рецепторите (ARB). Кај пациентите со eGFR < 60 mL/min/1,73 m² на почетокот, биле забележани 19 настани на сериозни несакани настани што укажуваат на намалување на волуменот во групата третирана со дапаглифлозин и 13 настани во плацебо групата.

Во студијата DAPA-HF, бројот на пациенти со настани што укажуваат на намалување на волуменот бил 170 (7,2%) во групата третирана со дапаглифлозин и 153 (6,5%) во плацебо групата. Имало помалку пациенти со сериозни настани проследени со симптоми кои укажуваат на намалување на волуменот во групата третирана со дапаглифлозин (23 [1,0%]), во споредба со плацебо групата (38 [1,6%]). Резултатите биле слични, без оглед на присуството на дијабетес на почетокот и почетната вредност на eGFR. Во DELIVER студијата, бројот на пациенти со сериозни настани на симптоми кои сугерираат на деплеција на волуменот беа 35 (1,1%) во групата со дапаглифлозин и 31 (1,0%) во плацебо групата.

Дијабетична кетоацидоза при дијабетес мелитус тип 2

Во студијата DECLARE, со средно време на изложеност од 48 месеци, настани на ДКА биле пријавени кај 27 пациенти во групата третирана со дапаглифлозин од 10 mg и кај 12 пациенти во плацебо групата. Настаните биле рамномерно распоредени во текот на периодот на студијата. Од 27 пациенти со настани на ДКА во групата третирана со дапаглифлозин, 22 подлежателе на истовремен третман со инсулин во моментот на настанот. Преципитирачките фактори за ДКА биле во согласност со очекувањата кај популацијата со дијабетес мелитус тип 2 (погледнете во точка 4.4).

Во студијата DAPA-HF, настани на ДКА биле пријавени кај 3 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 во групата третирана со дапаглифлозин и кај ниту еден во плацебо групата. Во DELIVER студијата, настани на ДКА беа пријавени кај 2 пациенти со тип 2 дијабетес мелитус во групата со дапаглифлозин и ниеден во плацебо групата.

Инфекции на уринарниот тракт

Во збирните безбедносни податоци од групата од 13 студии, инфекциите на уринарниот тракт биле почесто пријавени за третманот со дапаглифлозин од 10 mg во споредба со плацебо (4,7% наспроти 3,5%, соодветно; погледнете во точка 4.4). Повеќето инфекции биле благи до умерени, а испитаниците реагирале на почетниот курс на стандарден третман и тие ретко довеле до прекин на третманот со дапаглифлозин. Овие инфекции биле почести кај жените, додека кај испитаниците со претходна историја имало поголема веројатност од појава на рекурентна инфекција.

Во студијата DECLARE, сериозни настани на инфекции на уринарниот тракт биле пријавени поретко за третманот со дапаглифлозин од 10 mg во споредба со плацебо, 79 (0,9%) настани наспроти 109 (1,3%) настани, соодветно.

Во студијата DAPA-HF, бројот на пациенти со сериозни несакани настани на инфекции на уринарниот тракт бил 14 (0,6%) во групата третирана со дапаглифлозин и 17 (0,7%) во групата третирана со плацебо. Имало 5 (0,2%) пациенти со несакани настани што довеле до прекин на третманот поради инфекции на уринарниот тракт во секоја од групите третирани со дапаглифлозин и плацебо. Во DELIVER студијата бројот на пациенти со сериозни несакани дејства како инфекции на уринарниот тракт беа 41 (1,3%) во групата со дапаглифлозин и 37 (1,2%) во плацебо групата. Имаше 13 пациенти (0,4%) со несакани дејства кои довело до прекин на терапијата како резултат на инфекции на уринарниот тракт во групата со



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

дапаглифлозин и 9 (0,3%) во плацебо групата.

Зголемен креатинин

Несаканите реакции поврзани со зголемен креатинин биле групирани (на пр. намален ренален клиренс на креатинин, бубрежно нарушување, зголемен креатинин во крвта и намалена стапка на гломеруларна филтрација). Во збирните безбедносни податоци од групата од 13 студии, ова групирање на реакции било пријавено кај 3,2% и 1,8% од пациентите коишто примале доза на дапаглифлозин од 10 mg и плацебо, соодветно. Кај пациенти со нормална бубрежна функција или благо ренално нарушување (почетна $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) оваа група на реакции била пријавена кај 1,3% и 0,8% од пациентите кои примале доза на дапаглифлозин од 10 mg и плацебо, соодветно. Овие реакции биле почести кај пациентите со почетна $eGFR \geq 30$ и $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (18,5% за дапаглифлозин од 10 mg наспроти 9,3% за плацебо).

Понатамошната евалуација на пациентите кои имале несакани дејства поврзани со бубрезите покажала дека повеќето имале промени на серумскиот креатинин од ≤ 44 микромоли/L ($\leq 0,5 \text{ mg/dL}$) од почетната вредност. Зголемувањето на креатининот генерално било минливо за време на континуирана терапија или реверзибилно по прекинот на третманот.

Во студијата DECLARE, вклучувајќи постари пациенти и пациенти со бубрежно нарушување ($eGFR$ помала од $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), $eGFR$ се намалува со текот на времето кај двете третирани групи. На 1 година, просечната $eGFR$ била малку пониска, а на 4 години, просечната $eGFR$ била малку повисока во групата третирана со дапаглифлозин во споредба со плацебо групата.

Во студите DAPA-HF и DELIVER, $eGFR$ се намалува со текот на времето и кај групата третирана со дапаглифлозин и кај плацебо групата. Почетното намалување на просечната $eGFR$ било $-4,3 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ во групата третираа со дапаглифлозин и $-1,1 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ во групата третирана со плацебо. На 20 месеци, промената од почетната вредност на $eGFR$ била слична помеѓу третираните групи: $-5,3 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ за дапаглифлозин и $-4,5 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ за плацебо. Во DELIVER, намалувањето на средното $eGFR$ во период од еден месец беше $-3,7 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ во групата со дапаглифлозин и $-0,4 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ во плацебо групата. По 24 месеци, промените од базната линија во $eGFR$ беа слични помеѓу групите на терапија: $-4,2 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ во групата со дапаглифлозин и $-3,2 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ во плацебо групата.

Педијатриска популација

Безбедносниот профил на дапаглифлозин што бил забележан во клиничката студија кај деца на возраст од 10 години и повеќе со дијабетес мелитус тип 2 (погледнете во точка 5.1) бил сличен на забележаниот профил во студиите кај возрасни.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Дапаглифлозин не покажал никаква токсичност кај здрави испитаници при единечни перорални дози до 500 mg (50 пати поголема доза од максималната препорачана доза за луѓето). Овие испитаници имале гликоза што можела да се детектира во урината во рамки на дозно поврзан временски период (најмалку 5 дена за дозата од 500 mg), без извештаи за дехидрација, хипотензија или електролитен дисбаланс и без клинички значаен ефект врз QTc интервалот. Инциденцата на хипогликемија била слична со плацебо. Во клиничките студии каде што дози до 100 mg еднаш дневно (10 пати поголеми од максималната препорачана доза за луѓето) биле администрирани во текот на 2 недели кај здрави волонтери и испитаници со дијабетес тип 2, инциденцата на хипогликемија била малку повисока од плацебо и не била дозно поврзана. Стапките на несакани настани, вклучувајќи дехидрација или хипотензија, биле слични на плацебо, и немало клинички значајни промени во лабораториските параметри што биле поврзани со дозата, вклучувајќи ги серумските електролити и биомаркерите на бубрежната функција.

Третман

Во случај на предозирање, треба да се започне соодветен супортивен третман како што налага клиничкиот статус на пациентот. Отстранувањето на дапаглифлозин со помош на хемодијализа не било проучено.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Лекови што се користат за дијабетес, инхибитори на натриум-гликоза ко-транспортер 2 (SGLT2), ATC код: A10BK01

Механизам на дејство

Дапаглифлозин е високо потентен (K_i : 0,55 nM), селективен и реверзибилен инхибитор на SGLT2.

Инхибицијата на SGLT2 од страна на дапаглифлозин ја намалува реапсорпцијата на гликозата од гломеруларниот филтрат во проксималната бубрежна тубула со истовремено намалување на реапсорпцијата на натриум што доведува до уринарна екскреција на гликоза и осмотска диуреза. Заради тоа, дапаглифлозин ја зголемува испораката на натриум до дисталните тубули што ја зголемува тубулогломеруларната повратна информација и го намалува интрагломеруларниот притисок. Ова во комбинација со осмотската диуреза доведува до намалување на волуменското преоптоварување, намален крвен притисок и понизок минутен и ударен волумен (preload and afterload), што може да има корисни ефекти врз ремоделирањето на срцето и дијастолна функција и во зачувувањето на бубрежната функција. Срцевите придобивки од дапаглифлозин не зависат само од ефектот на намалување на гликозата во крвта и не се ограничени на пациенти со дијабетес, како што е прикажано во студиите DAPA-HF и DELIVER. Останатите дејства вклучуваат зголемување на хематокритот и намалување на телесната тежина.

Дапаглифлозин ги подобрува нивоата на гликоза во плазмата на гладно и после оброк преку намалување на бубрежната реапсорпција на гликоза што доведува до уринарна екскреција на гликоза. Оваа екскреција на гликоза (глукуретски ефект) се забележува по првата доза, таа е континуирана во текот на 24-часовниот интервал на дозирање и се одржува за време на третманот. Количината на гликоза што се отстранува од бубрезите преку овој механизам зависи од концентрацијата на гликоза во крвта и GFR. Така, кај испитаници со нормална гликоза во крвта, дапаглифлозин има мала склоност за предизвикување на хипогликемија. Дапаглифлозин



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

не го нарушува нормалното ендогено производство на гликоза како одговор на хипогликемијата. Дапаглифлозин делува независно од секрецијата на инсулин и дејството на инсулинот. Во клиничките студии со дапаглифлозин било забележано подобрување во проценката на моделот на хомеостаза за функцијата на бета клетките (НОМА бета-клетки).

SGLT2 селективно се изразува во бубрезите. Дапаглифлозин не ги инхибира другите транспортери на гликоза што се важни за транспортот на гликозата во периферните ткива и е > 1.400 пати поселективен за SGLT2 отколку за SGLT1, главниот транспортер во цревата што е одговорен за апсорпција на гликоза.

Фармакодинамски ефекти

По администрација на дапаглифлозин кај здрави испитаници и кај лица со дијабетес мелитус тип 2 било забележано зголемување на количината на излачена гликоза во урината. Во урината се излачува приближно 70 g гликоза на ден (што одговара на 280 kcal/ден) при доза на дапаглифлозин од 10 mg/ден кај испитаници со дијабетес мелитус тип 2 во текот на 12 недели. Доказ за одржлива екскреција на гликоза бил забележан кај испитаници со дијабетес мелитус тип 2 на кои им била давана доза на дапаглифлозин од 10 mg/ден во траење до 2 години.

Оваа уринарна екскреција на гликоза со дапаглифлозин, исто така, доведува до осмотска диуреза и зголемување на уринарниот волумен кај испитаници со дијабетес мелитус тип 2. Зголемувањето на уринарниот волумен кај испитаниците со дијабетес мелитус тип 2, третирани со доза на дапаглифлозин од 10 mg, било задржано на истекот на 12 недели и тоа изнесувало приближно 375 ml/ден. Зголемувањето на уринарниот волумен било поврзано со мало и минливо зголемување на уринарната екскреција на натриум што не било поврзано со промени во серумските концентрации на натриум.

Уринарната екскреција на урична киселина била исто така минливо зголемена (3-7 дена) и придружена со одржливо намалување на концентрацијата на урична киселина во серумот. Во 24-та недела, намалувањата на серумските концентрации на урична киселина се движеле од -48,3 до -18,3 микромоли/L (-0,87 до -0,33 mg/dL).

Клиничка ефикасност и безбедност

Дијабетес мелитус тип 2

Подобрувањето на гликемиската контрола и намалувањето на кардиоваскуларниот и бубрежниот морбидитет и морталитет се составен дел од третманот на дијабетес тип 2.

Биле спроведени 14 двојно слепи, рандомизирани, контролирани клинички студии со 7,056 возрасни испитаници со дијабетес тип 2 за да се процени гликемиската ефикасност и безбедност на дапаглифлозин; 4,737 испитаници во овие студии биле третирани со дапаглифлозин. Дванаесет студии имале период на третман од 24 недели, 8 биле со долготрајни продолжувања кои се движеле од 24 до 80 недели (до вкупно времетраење на студијата од 104 недели), една студија имала период на третман од 28 недели, додека една студија траела 52 недели и имала долготрајни продолжувања од 52 и 104 недели (вкупно времетраење на студијата од 208 недели). Просечното времетраење на дијабетесот се движело од 1,4 до 16,9 години. Педесет проценти (50%) имале благо бубрежно нарушување и 11% имале умерено бубрежно нарушување. Педесет и еден процент (51%) од испитаниците биле мажи, 84% биле припадници на белата раса, 8% биле Азијци, 4% биле припадници на црната раса и 4% биле од други расни групи. Осумдесет и еден процент (81%) од испитаниците имале индекс на телесна маса (BMI) ≥ 27 . Покрај тоа, две 12-неделни, плацебо-контролирани студии биле спроведени кај пациенти со несоодветно контролиран дијабетес тип 2 и хипертензија.



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Студијата за кардиоваскуларни исходи (DECLARE) била спроведена со доза на дапаглифлозин од 10 mg во споредба со плацебо кај 17,160 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 со или без утврдени кардиоваскуларни болести за да се процени ефектот врз кардиоваскуларните и реналните настани.

Гликемиска контрола

Монотерапија

Спроведена е една двојно слепа, плацебо-контролирана студија со времетраење од 24 недели (со дополнителен период на продолжување) за да се процени безбедноста и ефикасноста на монотерапијата со дапаглифлозин кај испитаници со несоодветно контролиран дијабетес мелитус тип 2. Третманот со дапаглифлозин еднаш дневно резултирал со статистички значајни ($p < 0,0001$) намалувања на HbA1c во споредба со плацебо (Табела 2).

Во периодот на продолжување, намалувањата на HbA1c биле одржани до 102-та недела (-0,61% и -0,17% приспособена средна промена од почетната вредност за дапаглифлозин од 10 mg и плацебо, соодветно).

Табела 2. Резултати во 24-та недела (LOCF^a) од плацебо-контролираната студија на дапаглифлозин како монотерапија

	Монотерапија	
	Дапаглифлозин 10 mg	Плацебо
N ^b	70	75
HbA1c (%) Почетна вредност (средна)	8,01	7,79
Промена во однос на почетната вредност ^c	-0,89	-0,23
Разлика во однос на плацебо ^c (95% CI)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Испитаници (%) што постигнале: HbA1c < 7%		
Прилагодено за почетната вредност	50,8 [§]	31,6
Телесна тежина (kg)		
Почетна вредност (средна)	94,13	88,77
Промена во однос на почетната вредност ^c	-3,16	-2,19
Разлика во однос на плацебо ^c (95% CI)	-0,97 (-2,20, 0,25)	

^a LOCF: Последна опсервација (пред спасоносен третман за спасени испитаници) што била спроведена

^b Сите рандомизирани испитаници кои земале најмалку една доза на изучуваниот лек на двојно слепата студија во текот на краткотрајниот двојно слеп период

^c Средната вредност на најмалите квадрати е прилагодена за почетната вредност

* p -вредност < 0,0001 наспроти плацебо

[§] Не е проценето за статистичка значајност како резултат на процедурата за секвенцијално тестирање за секундарни крајни цели

Дополнителна комбинирана терапија

Во една 52-неделна, активно контролирана студија за неинфериорност (со периоди на продолжување од 52 и 104 недели), дапаглифлозин бил проценет како дополнителна терапија на метформин во споредба со сулфониуреа (глипизид) како дополнителна терапија на метформин кај испитаници со несоодветна гликемиска контрола (HbA1c > 6,5% и $\geq 10\%$).



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Резултатите покажале слично просечно намалување на HbA1c од почетната вредност до 52-та недела, во споредба со глипизид, со што се демонстрира неинфериорноста (Табела 3). Во 104-та недела, приспособената средна промена од почетната вредност на HbA1c била -0,32% за дапаглифлозин и -0,14% за глипизид. Во 208-та недела, приспособената средна промена од почетната вредност на HbA1c била -0,10% за дапаглифлозин и 0,20% за глипизид. Во 52, 104 и 208 недела, значително помал дел од испитаниците во групата третирана со дапаглифлозин (3,5%, 4,3% и 5,0%, соодветно) доживеале барем еден настан на хипогликемија во споредба со групата третирана со глипизид (40,8%, 47,0% и 50,0%, соодветно). Процентот на испитаници коишто останале во студијата во неделата 104 и неделата 208 бил 56,2% и 39,7% за групата третирана со дапаглифлозин и 50,0% и 34,6% за групата третирана со глипизид.

Табела 3. Резултати во 52-та недела (LOCF^a) во активно контролираната студија за споредба на дапаглифлозин со глипизид како додатоци на метформин

Параметар	Дапаглифлозин + метформин	Глипизид+ метформин
N ^b	400	401
HbA1c (%) Почетна вредност (средна)	7,69	7,74
Промена во однос на почетната вредност ^c	-0,52	-0,52
Разлика во однос на глипизид+метформин ^c (95% CI)	-0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Телесна тежина (kg)		
Почетна вредност (средна)	88,44	87,60
Промена во однос на почетната вредност ^c	-3,22	1,44
Разлика во однос на глипизид+метформин ^c (95% CI)	-4,65 [*] (-5,14, -4,17)	

^a LOCF: Последна спроведена опсервација

^b Рандомизирани и третирани испитаници со почетно и најмалку 1 последователно мерење на ефикасноста

^c Средната вредност на најмалите квадрати е прилагодена за почетната вредност

^d Неинфериорен во однос на глипизид + метформин

^{*} p-вредност < 0,0001

Дапаглифлозин како додаток или со метформин, глимеирид, метформин и сулфониуреа, ситаглиптин (со или без метформин) или со инсулин довел до статистички значајни намалувања на HbA1c во 24-та недела во споредба со испитаниците кои примале плацебо (p < 0,0001; Табели; 4, 5 и 6).

Намалувањата на HbA1c забележани во 24-та недела биле одржани во комбинираниите студии со додаток (глимеирид и инсулин) со податоци од 48 недели (глимеирид) и податоци до 104 недели (инсулин). Во 48-та недела кога се додава на ситаглиптин (со или без метформин), приспособената средна промена од почетната вредност за дапаглифлозин од 10 mg и плацебо била -0,30% и 0,38%, соодветно. За студијата за додаток на метформин, намалувањето на HbA1c било одржано до 102-та недела (-0,78% и 0,02% приспособена средна промена од почетната вредност за 10 mg и плацебо, соодветно). Во 104-та недела за инсулин (со или без дополнителни перорални лекови за намалување на гликозата), намалувањето на HbA1c било 0,71% и -0,06% приспособена средна промена од почетната вредност за дапаглифлозин од 10 mg и плацебо, соодветно. Во неделите 48 и 104, дозата на инсулин останала стабилна во споредба со почетната вредност кај испитаниците третирани со дапаглифлозин од 10 mg со просечна доза од 76 IU/ден. Во плацебо групата имало просечно зголемување од 10,5 IU/ден и 18,3 IU/ден од почетната вредност (средна просечна доза од 84 и 92 IU/ден) во 48-та и 104-та

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

недела, соодветно. Процентот на испитаници коишто останале во студијата во 104-та недела бил 72,4% за групата третирана со дапаглифлозин од 10 mg и 54,8% за плацебо групата.

Табела 4. Резултати од 24-неделните (LOCF^a) плацебо контролирани студии за дапаглифлозин како додаток на комбинацијата со метформин или ситаглиптин (со или без метформин)

	Дополнителна комбинација			
	Метформин ¹		DPP-4 инхибитор (ситаглиптин ²) ± метформин ¹	
	Дапаглифлозин 10 mg	Плацебо	Дапаглифлозин 10 mg	Плацебо
N ^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Почетна вредност (средна)	7,92	8,11	7,90	7,97
Промена во однос на почетната вредност ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Разлика во однос на плацебо ^c (95% CI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
Испитаници (%) што постигнале:				
HbA1c < 7%				
Прилагодено за почетната вредност	40,6**	25,9		
Телесна тежина (kg)				
Почетна вредност (средна)	86,28	87,74	91,02	89,23
Промена во однос на почетната вредност ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Разлика во однос на плацебо ^c (95% CI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

¹ Метформин ≥ 1500 mg/ден;

² Ситаглиптин 100 mg/ден

^a LOCF: Последна опсервација (пред спасоносен третман за спасени испитаници) што била спроведена

^b Сите рандомизирани испитаници кои земале најмалку една доза на изучуваниот лек на двојно слепата студија во текот на краткотрајниот двојно слеп период

^c Средната вредност на најмалите квадрати е прилагодена за почетната вредност

* p-вредност < 0,0001 наспроти плацебо + перорален лек за намалување на гликозата

** p-вредност < 0,05 наспроти плацебо + перорален лек за намалување на гликозата

Табела 5. Резултати од 24-неделните плацебо-контролирани студии за дапаглифлозин во дополнителна комбинација со сулфониуреа (глимепирид) или метформин и сулфониуреа

	Дополнителна комбинација			
	Сулфониуреа (глимепирид ¹)		Сулфониуреа ± метформин ¹	
	Дапаглифлозин 10 mg	Плацебо	Дапаглифлозин 10 mg	Плацебо
N ^a	151	145	108	108
PI_Text113659_1	18.05.2026 - Updated: 18.05.2026			Page 18 of 31



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

HbA1c (%)^b				
Почетна вредност (средна)	8,07	8,15	8,08	8,24
Промена во однос на почетната вредност ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Разлика во однос на плацебо ^c	-0,68*		-0,69*	
(95% CI)	(-0,86, -0,51)		(-0,89, -0,49)	
Испитаници (%) што постигнале:				
HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Прилагодено за почетната вредност	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Телесна тежина (kg) (LOCF)^d				
Почетна вредност (средна)	80,56	80,94	88,57	90,07
Промена во однос на почетната вредност ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Разлика во однос на плацебо ^c	-1,54*		-2,07*	
(95% CI)	(-2,17, -0,92)		(-2,79, -1,35)	

¹ Глимепирид 4 mg/ден;

² Метформин (формулации со брзо или продолжено ослободување) ≥1500 mg/ден плус максимална толерирана доза, која мора да биде најмалку половина од максималната доза, на сулфонилуреа најмалку 8 недели пред запишувањето.

³ Рандомизирани и третиран пациенти со почетно и најмалку 1 последователно мерење на ефикасноста.

^b Во колоните 1 и 2, HbA1c е анализиран со користење на LOCF (види фуснота d); Во колоните 3 и 4, HbA1c анализиран со помош на LRM (види фуснота e)

^c Средната вредност на најмалите квадрати е прилагодена за почетната вредност

^d LOCF: Последна опсервација (пред спасоносен третман за спасените испитаници) што била спроведена

^e LRM: Лонгитудинална анализа на повторени мерки

* p-вредност < 0,0001 наспроти плацебо + перорален лек(ови) за намалување на гликозата

Табела 6. Резултати во 24-та недела (LOCF^a) во плацебо-контролираната студија за дапаглифлозин во комбинација со инсулин (сам или заедно со перорални лекови за намалување на гликозата)

Параметар	Дапаглифлозин 10 mg + инсулин ± перорални лекови за намалување на гликозата ²	Плацебо + инсулин ± перорални лекови за намалување на гликозата ²
N ^b	194	193
HbA1c (%) Почетна вредност (средна)	8,58	8,46
Промена во однос на почетната вредност ^c	-0,90	-0,30
Разлика во однос на плацебо ^c	-0,60*	
(95% CI)	(-0,74, -0,45)	
Телесна тежина (kg)		
Почетна вредност (средна)	94,63	94,21
Промена во однос на почетната вредност ^c	-1,67	-0,02
Разлика во однос на плацебо ^c	-1,68*	
(95% CI)	(-2,19, -1,18)	

Просечна дневна доза на



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

инсулин (IU)¹	77,96	73,96
Почетна вредност (средна)		
Промена во однос на почетната вредност ^c	-1,16	5,08
Разлика во однос на плацебо ^c (95% CI)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Испитаници со просечно дневно намалување на дозата на инсулин од најмалку 10% (%)	19,7 **	11,0

^a LOCF: Последна опсервација (пред или на датумот на првата нагорна титрација на инсулин, доколку е потребно) што била спроведена

^b Сите рандомизирани испитаници кои земале најмалку една доза на изучуваниот лек на двојно слепата студија во текот на краткотрајниот двојно слеп период

^c Средната вредност на најмалите квадрати е прилагодена за почетната вредност и присуството на перорален лек за намалување на гликозата

** p-вредност < 0,0001 наспроти плацебо + инсулин ± перорален лек за намалување на гликозата

* p-вредност < 0,05 наспроти плацебо + инсулин ± перорален лек за намалување на гликозата

¹ Нагорна титрација на инсулинските режими (вклучувајќи инсулин со кратко дејство, средно дејство и базален инсулин) била дозволена само доколку испитаниците ги исполнувале однапред дефинираните критериуми за FPG.

² Педесет проценти од испитаниците биле на инсулинска монотерапија на почетокот; 50% биле на 1 или 2 перорални лекови за намалување на гликозата како додаток на инсулин: од оваа последна група, 80% биле само на метформин, 12% биле на терапија со метформин плус сулфонилуреа, а останатите биле на други перорални лекови за намалување на гликозата.

Во комбинација со метформин кај пациенти што се наивни на третманот

Вкупно 1.236 пациенти што се наивни на третманот со неадекватно контролиран дијабетес тип 2 (HbA1c $\geq 7,5\%$ и $\leq 12\%$) учествувале во две активно контролирани студии во времетраење од 24 недели за да се процени ефикасноста и безбедноста на дапаглифлозин (5 mg или 10 mg) во комбинација со метформин кај пациенти што се наивни на третманот наспроти терапијата со монокомпонентите.

Третманот со дапаглифлозин од 10 mg во комбинација со метформин (до 2000 mg на ден) обезбедил значителни подобрувања на HbA1c во споредба со поединечните компоненти (Табела 7) и довел до поголеми намалувања на плазматската гликоза на гладно (FPG) (во споредба со поединечните компоненти) и на телесната тежина (во споредба со метформин).

Табела 7. Резултати во 24-та недела (LOCF^a) во активно контролираната студија за комбинирана терапија со дапаглифлозин и метформин кај пациенти што се наивни на третманот

Параметар	Дапаглифлозин 10 mg + метформин	Дапаглифлозин 10 mg	Метформин
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%) Почетна вредност (средна)	9,10	9,03	9,03
Промена во однос на почетната вредност ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Разлика во однос на дапаглифлозин ^c (95% CI)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Разлика во однос на метформин ^c (95% CI)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

^a LOCF: Последна опсервација (пред спасоносен третман за спасени испитаници) што била спроведена

^b Сите рандомизирани испитаници кои земале најмалку една доза на изучуваниот лек на двојно слепата студија во текот на краткотрајниот двојно слеп период

^c Средната вредност на најмалите квадрати е прилагодена за почетната вредност



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

* p-вредност <0,0001.

Комбинирана терапија со егзенатид со продолжено ослободување

Во една 28-неделна, двојно слепа, контролирана студија со активен компаратор, комбинацијата на дапаглифлозин и егзенатид со продолжено ослободување (агонист на рецепторот GLP-1) била споредена со дапаглифлозин како монотерапија и егзенатид со продолжено ослободување како монотерапија кај испитаници со несоодветна гликемиска контрола на метформин како монотерапија ($HbA1c \geq 8\%$ и $\leq 12\%$). Сите третирани групи имале намалување на $HbA1c$ во споредба со почетната вредност. Групата на комбиниран третман со дапаглифлозин од 10 mg и егзенатид со продолжено ослободување покажала поголеми намалувања на $HbA1c$ од почетната вредност во споредба со дапаглифлозин како монотерапија и егзенатид со продолжено ослободување како монотерапија (Табела 8).

Табела 8. Резултати од 28-неделната студија за дапаглифлозин и егзенатид со продолжено ослободување наспроти дапаглифлозин како монотерапија и егзенатид со продолжено ослободување како монотерапија, во комбинација со метформин (пациенти предвидени за третман)

Параметар	Дапаглифлозин 10 mg QD + Екзенатид 2 mg со продолжено ослободување QW	Дапаглифлозин 10 mg QD + Плацебо QW	Егзенатид 2 mg QW со продолжено ослободување + Плацебо QD
N	228	230	227
HbA1c (%) Почетна вредност (средна)	9,29	9,25	9,26
Промена во однос на почетната вредност ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Просечна разлика во промената во однос на почетната вредност помеѓу комбинацијата и единечниот лек (95% CI)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Испитаници (%) што постигнале: HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Телесна тежина (kg)			
Почетна вредност (средна)	92,13	90,87	89,12
Промена во однос на почетната вредност ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Просечна разлика во промената во однос на почетната вредност помеѓу комбинацијата и единечниот лек (95% CI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=еднаш дневно, QW=еднаш неделно, N=број на пациенти, CI=интервал на доверба.

^a Прилагодените средини на најмалите квадрати (LS Means) и разликите кај третираната група во однос на промената од почетните вредности во 28-та недела се моделирани со користење на мешан модел со повторени мерки (MMRM) вклучувајќи третман, регион, почетна вредност на $HbA1c$ стратум (< 9,0% или $\geq 9,0\%$), недела, и третман според неделна интеракција како фиксни фактори и почетната вредност како коваријанта.

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

Сите p-вредности се прилагодени p-вредности за различни множества.



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Анализите ги исклучуваат мерењата по спасоносната терапија и по предвременото прекинување на третманот со испитуваниот лек во студијата.

Гликоза во плазма на гладно

Третманот со дапаглифлозин од 10 mg како монотерапија или како додаток на метформин, глимепирид, метформин и сулфониуреа, ситаглиптин (со или без метформин) или инсулин довел до статистички значајни намалувања на FPG (-1,90 до -1,20 mmol/L [-34,2 до -21,7 mg/dL]) во споредба со плацебо (-0,33 до 0,21 mmol/L [-6,0 до 3,8 mg/dL]). Овој ефект бил забележан во првата недела од третманот и се задржал во студиите што биле продолжени до 104-та недела.

Комбинираната терапија со дапаглифлозин од 10 mg и егзенатид со продолжено ослободување резултирала со значително поголеми намалувања на FPG во 28-та недела: -3,66 mmol/L (-65,8 mg/dL), во споредба со -2,73 mmol/L (-49,2 mg/dL) за дапаглифлозин како монотерапија ($p < 0,001$) и -2,54 mmol/L (-45,8 mg/dL) за егзенатид како монотерапија ($p < 0,001$).

Во една студија посветена на дијабетични пациенти со $eGFR \geq 45$ до < 60 mL/min/1,73 m², третманот со дапаглифлозин довел до намалување на FPG во 24-та недела: -1,19 mmol/L (-21,46 mg/dL) во споредба со -0,27 mmol/L (-4,87 mg/dL) за плацебо ($p=0,001$).

Гликоза после оброк

Третманот со дапаглифлозин од 10 mg како додаток на глимепирид довел до статистички значајни намалувања на 2-часовната гликоза после оброк во 24-та недела, коишто се одржале до 48-та недела.

Третманот со дапаглифлозин од 10 mg како додаток на ситаглиптин (со или без метформин) довел до намалување на 2-часовната гликоза после оброк во 24 недела, коишто се одржале до 48-та недела.

Комбинираната терапија со дапаглифлозин од 10 mg и егзенатид со продолжено ослободување резултирала со значително поголеми намалувања на 2-часовната гликоза после оброк во 28-та недела во споредба со секој од двата лека даден како монотерапија.

Телесна тежина

Дапаглифлозин од 10 mg како додаток на метформин, глимепирид, метформин и сулфониуреа, ситаглиптин (со или без метформин) или инсулин довел до статистички значајно намалување на телесната тежина во 24-та недела ($p < 0,0001$, Табели 4 и 5). Овие ефекти биле задржани во долготрајните студии. Во 48-та недела, разликата за дапаглифлозин како додаток на ситаглиптин (со или без метформин) во споредба со плацебо била -2,22 kg. На 102-та недела, разликата за дапаглифлозин како додаток на метформин во споредба со плацебо, или како додаток на инсулин во споредба со плацебо била -2,14 и -2,88 kg, соодветно.

Како дополнителна терапија на метформин во активно контролираната студија за неинфериорност, дапаглифлозин довел до статистички значајно намалување на телесната тежина во споредба со глипизид од -4,65 kg на 52-ра недела ($p < 0,0001$, Табела 3) што било задржано на 104-та и 208-ма недела (-5,06 kg и -4,38 kg, соодветно).

Комбинацијата на дапаглифлозин од 10 mg и егзенатид со продолжено ослободување покажала значително поголемо намалување на тежината во споредба со секој од двата лека даден како монотерапија (Табела 8).

Во една 24-неделна студија кај 182 дијабетичари со користење на апсорпциометрија со двојна енергија на X-зраци (DXA) за да се процени составот на телото, биле демонстрирани намалувања при третманот со дапаглифлозин од 10 mg плус метформин во споредба со плацебо.



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

плус метформин, соодветно, во телесната тежина и масата на телесните маснотии мерени со DXA наместо губење на посно ткиво или течност. Во една подстудија со магнетна резонанца, третманот со дапаглифлозин плус метформин покажал нумеричко намалување на висцералното масно ткиво во споредба со третманот со плацебо плус метформин.

Крвен притисок

Во претходно специфицирана збирна анализа на 13 плацебо-контролирани студии, третманот со дапаглифлозин од 10 mg довел до промена на систолниот крвен притисок од -3,7 mmHg и на дијастолниот крвен притисок од -1,8 mmHg, наспроти -0,5 mmHg систолен и -0,5 mmHg дијастолен крвен притисок за плацебо групата во 24-та недела. Слични намалувања биле забележани до 104-та недела.

Комбинираната терапија на дапаглифлозин од 10 mg и егзенатид со продолжено ослободување резултирала со значително поголемо намалување на систолниот крвен притисок во 28-та недела (-4,3 mmHg) во споредба со дапаглифлозин како монотерапија (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) и егзенатид со продолжено ослободување како монотерапија (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

Во две 12-неделни, плацебо-контролирани студии вкупно 1.062 пациенти со несоодветно контролиран дијабетес тип 2 и хипертензија (и покрај веќе постоечкиот стабилен третман со ACE-I или ARB во едната студија и ACE-I или ARB плус уште еден дополнителен антихипертензивен третман во другата студија) биле третирани со дапаглифлозин од 10 mg или плацебо. Во 12-тата недела на двете студии, дапаглифлозин од 10 mg плус вообичаен антидијабетичен третман обезбедил подобрување на HbA1c и го намалил плацебо-коригираниот систолен крвен притисок во просек за 3,1 и 4,3 mmHg, соодветно.

Во една студија посветена на дијабетични пациенти со $eGFR \geq 45$ до < 60 mL/min/1,73 m², третманот со дапаглифлозин покажал намалување на систолниот крвен притисок во седечка положба во 24-тата недела: -4,8 mmHg во споредба со -1,7 mmHg за плацебо ($p < 0,05$).

Гликемска контрола кај пациенти со умерено ренално нарушување CKD 3A ($eGFR \geq 45$ до < 60 mL/min/1,73 m²)

Ефикасноста на дапаглифлозин била проценета во една студија посветена на дијабетични пациенти со $eGFR \geq 45$ до < 60 mL/min/1,73 m² коишто имале несоодветна гликемска контрола со вообичаената нега. Третманот со дапаглифлозин резултирал со намалување на HbA1c и телесната тежина во споредба со плацебо (Табела 9).

Табела 9. Резултати во 24-та недела од плацебо-контролираната студија за дапаглифлозин кај дијабетични пациенти со $eGFR \geq 45$ до < 60 mL/min/1,73 m²

	Дапаглифлозин 10 mg ^a	Плацебо ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%) Почетна вредност (средна)	8,35	8,03
Промена во однос на почетната вредност ^b	-0,37	-0,03
Разлика во однос на плацебо ^b (95% CI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Телесна тежина (kg)		
Почетна вредност (средна)	92,51	
Процентуална промена во однос на почетната вредност ^c	-3,42	
Разлика во процентуалната промена во однос на плацебо ^c	-1,43*	



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

(95% CI)

(-2,15, -0,69)

^a Метформин или метформин хидрохлорид биле дел од вообичаената нега кај 69,4% и 64,0% од пациентите од групите што биле третирани со дапаглифлозин и плацебо, соодветно.

^b Средната вредност на најмалите квадрати е прилагодена за почетната вредност

^c Изведено од средната вредност на најмалите квадрати прилагодена за почетната вредност

* $p < 0,001$

Пациенти со почетен HbA1c $\geq 9\%$

Во претходно специфицирана анализа на испитаници со почетен HbA1c $\geq 9,0\%$, третманот со дапаглифлозин од 10 mg резултирал со статистички значајни намалувања на HbA1c во 24-та недела како монотерапија (прилагодена средна промена од почетната вредност: -2,04% и 0,19% за дапаглифлозин 10 mg и плацебо, соодветно) и како додаток на метформин (прилагодена средна промена од почетната вредност: -1,32% и -0,53% за дапаглифлозин и плацебо, соодветно).

Срцева слабост кај пациенти со дијабетес тип 2

Кардиоваскуларни и ренални исходи кај пациенти со дијабетес тип 2

Ефектот на дапаглифлозин врз кардиоваскуларните настани (DECLARE) е една меѓународна, мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана клиничка студија спроведена за да се утврди ефектот на дапаглифлозин во споредба со плацебо врз кардиоваскуларните исходи кога се додава на тековната заднинска терапија. Сите пациенти имале дијабетес мелитус тип 2 и или најмалку два дополнителни кардиоваскуларни ризик фактори (возраст ≥ 55 години кај мажи или ≥ 60 години кај жени и еден или повеќе фактори на дислипидемија, хипертензија или актуелна употреба на тутун) или утврдено кардиоваскуларно заболување.

Од 17,160 рандомизирани пациенти, 6,974 (40,6%) имале утврдено кардиоваскуларно заболување, а 10,186 (59,4%) немале утврдено кардиоваскуларно заболување. 8,582 пациенти биле рандомизирани на дапаглифлозин од 10 mg и 8.578 на плацебо, и во просек биле следени 4,2 години.

Просечната возраст на популација во студијата била 63,9 години, 37,4% биле жени. Вкупно, 22,4% имале дијабетес ≤ 5 години, просечното времетраење на дијабетесот било 11,9 години. Просечниот HbA1c бил 8,3%, а просечниот BMI бил 32,1 kg/m².

На почетокот, 10,0% од пациентите имале историја на срцева слабост. Просечната eGFR била 85,2 mL/min/1,73 m², 7,4% од пациентите имале eGFR < 60 mL/min/1,73 m², а 30,3% од пациентите имале микро или макроалбуминурија (UACR ≥ 30 до $\leq$ mg/g или > 300 mg/g, соодветно).

Повеќето пациенти (98%) користеле еден или повеќе лекови за дијабетес на почетокот, вклучувајќи метформин (82%), инсулин (41%) и сулфониуреа (43%).

Примарните крајни цели биле времето до првиот настан од композитната крајна цел на кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт или исхемичен мозочен удар (MACE) и времето до првиот настан од композитната крајна цел на хоспитализација поради срцева слабост или кардиоваскуларна смрт. Секундарните крајни цели биле реналната композитна крајна цел и смртност поради сите причини.

Големи несакани кардиоваскуларни настани

Дапаглифлозин од 10 mg покажал неинфериорност во однос на плацебо во однос на композитната крајна цел на кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт или исхемичен мозочен удар (едностран $p < 0,001$).



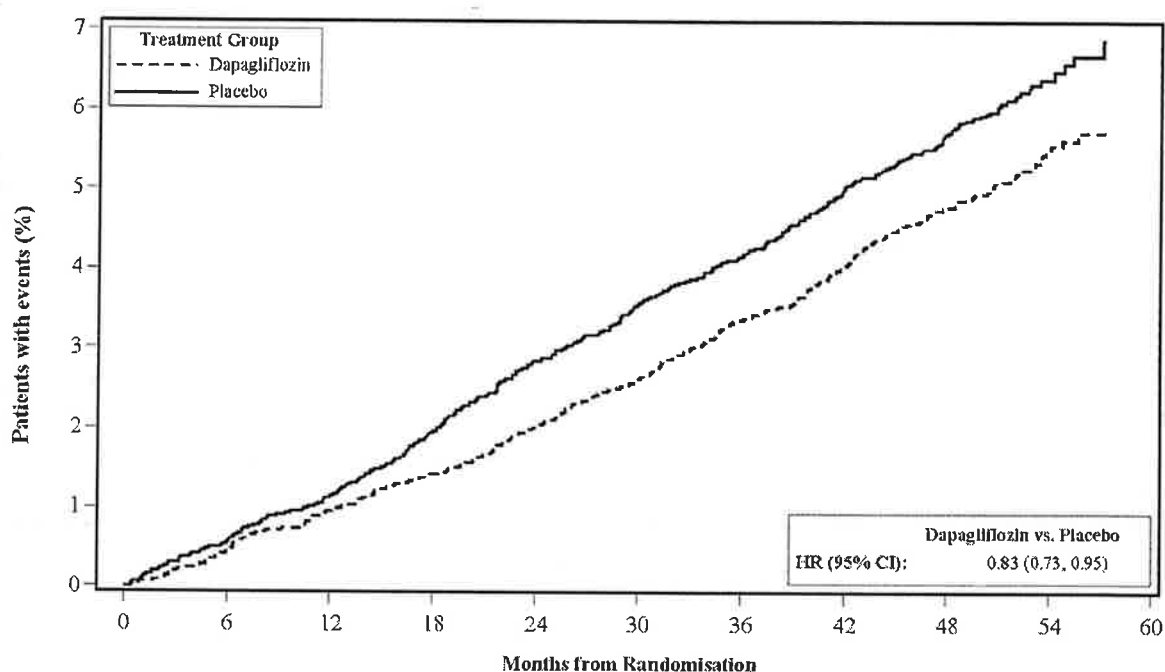
1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Срцева слабост или кардиоваскуларна смрт

Дапаглифлозин од 10 mg покажал супериорност наспроти плацебо во спречувањето на композитната крајна цел на хоспитализација поради срцева слабост или кардиоваскуларна смрт (Слика 1). Разликата во ефектот на третманот се должи на хоспитализацијата поради срцева слабост, без разлика во однос на кардиоваскуларната смрт (Слика 2).

Придобивките од третманот на дапаглифлозин во однос на плацебо биле забележани и кај пациенти со и кај пациенти без утврдени кардиоваскуларни болести, со и без срцева слабост на почетокот, и тие биле конзистентни кај клучните подгрупи, вклучувајќи возраст, пол, бубрежна функција (eGFR) и регион.

Слика 1: Време до првата појава на хоспитализација поради срцева слабост или кардиоваскуларна смрт



Patients at risk

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

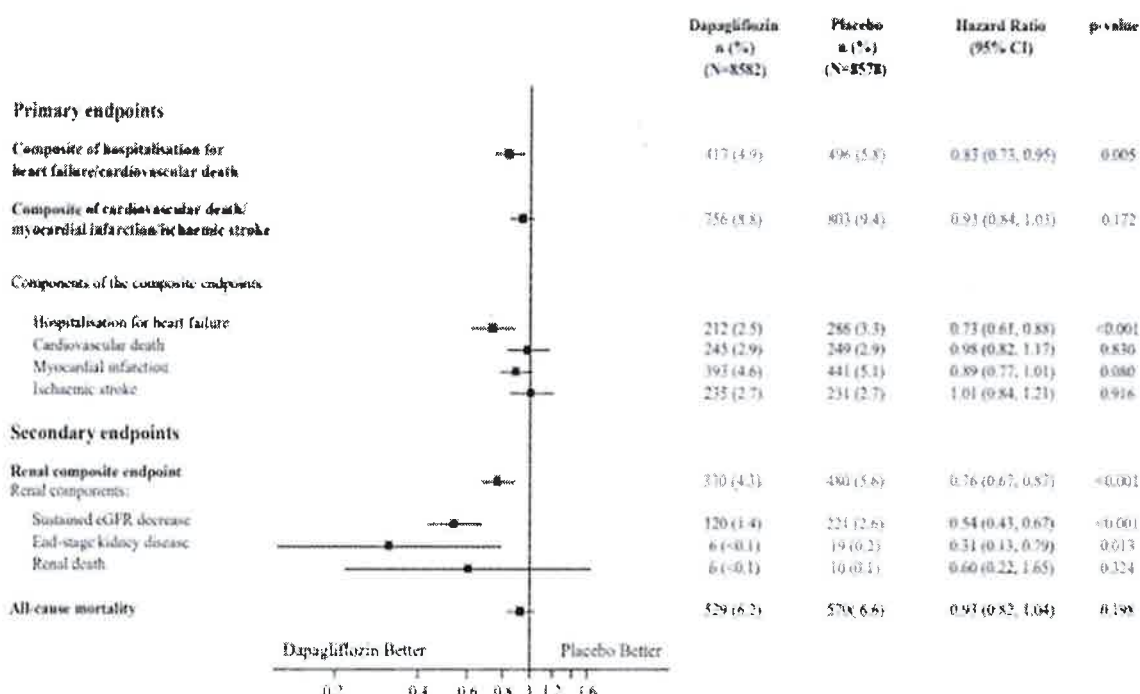
Пациенти што подлежат на ризик е бројот на пациенти што подлежат на ризик на почетокот на периодот.
HR=Стапка на ризик CI=Интервал на доверба.

Резултатите за примарните и секундарните крајни цели се прикажани на Слика 2. Супериорноста на дапаглифлозин во однос на плацебото не била докажана за MACE ($p=0,172$). Затоа, композитната ренална крајна цел и смртноста поради сите причини не биле тестирани како дел од процедурата за потврдување на тестирањето.

Слика 2: Ефекти на третманот врз примарните композитни крајни цели и нивните компоненти, и врз секундарните крајни цели и компоненти



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia



Композитна ренална крајна цел дефинирана како: одржливо потврдено $\geq 40\%$ намалување на eGFR до eGFR <60 mL/min/1.73 m² и/или краен стадиум на бубрежна болест (дијализа ≥ 90 дена или трансплантација на бубрег, одржлива потврдена eGFR < 15 mL/min /1.73 m²) и/или ренална или кардиоваскуларна смрт.

р-вредностите се двострани. р-вредностите за секундарните крајни цели и за поединечните компоненти се номинални. Времето до првиот настан било анализирано со моделот на пропорционални опасности на Кокс. Бројот на први настани за поединечните компоненти е фактичкиот број на први настани за секоја компонента и тој не се собира со бројот на настани во композитната крајна цел.

CI = интервал на доверба.

Нефропатија

Дапаглифлозин ја намалил инциденцата на настани од комбинацијата на потврдено одржливо намалување на eGFR, краен стадиум на бубрежна болест, ренална или кардиоваскуларна смрт. Разликата помеѓу групите се должи на намалувањето на настаните на реналните компоненти; одржливо намалување на eGFR, краен стадиум на бубрежна болест и ренална смрт (Слика 2).

Стапката на ризик (HR) за времето до нефропатија (одржливо намалување на eGFR, краен стадиум на бубрежна болест и ренална смрт) била 0,53 (95% CI 0,43, 0,66) за дапаглифлозин во споредба со плацебо.

Дополнително, дапаглифлозин го намалил новиот почеток на одржлива албуминурија (HR 0,79 [95% CI 0,72, 0,87]) и довел до поголема регресија на макроалбуминуријата (HR 1,82 [95% CI 1,51, 2,20]) во споредба со плацебо.

Педијатриска популација

Дијабетес мелитус тип 2

Во една клиничка студија кај деца и адолесценти на возраст од 10-24 години со дијабетес мелитус тип 2, 39 пациенти биле рандомизирани на третман со дапаглифлозин од 10 mg и 33 на плацебо, како додаток на метформин, инсулин или комбинација на метформин и инсулин. При рандомизацијата, 74% од пациентите биле на возраст од < 18 години. Прилагодената средна промена на HbA1c за дапаглифлозин во однос на плацебо од почетната вредност до 24-та недела била -0,75% (95% CI -1,65, 0,15). Во возрастната група < 18 години, прилагодената средна



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

промена на HbA1c за дапаглифлозин во однос на плацебо била -0,59% (95% CI -1,66, 0,48). Во возрастната група ≥ 18 години, просечната промена во однос на почетната вредност на HbA1c била -1,52% кај групата третирана со дапаглифлозин (n=9) и 0,17% кај групата третирана со плацебо (n=6). Ефикасноста и безбедноста биле слични на забележаните кај возрастната популација третирана со дапаглифлозин. Безбедноста и подносливоста биле дополнително потврдени во 28-неделното безбедносно продолжување на студијата.

Срцева слабост

Европската агенција за лекови ја укина обврската за доставување на резултатите од студиите со референтниот лек којшто содржи дапаглифлозин за сите подгрупи на педијатриската популација при превенција на кардиоваскуларни настани кај пациенти со хронична срцева слабост (за информации за педијатриската употреба погледнете во точка 4.2).

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Дапаглифлозин брзо и добро се апсорбира по перорална администрација. Максималните концентрации на дапаглифлозин во плазмата (C_{max}) најчесто се постигнуваат во рок од 2 часа по администрацијата на гладно.

Геометриската средина на вредностите на C_{max} и AUC τ на дапаглифлозин во стабилна состојба по дозите на дапаглифлозин од 10 mg еднаш дневно изнесувале 158 ng/mL и 628 ng h/mL, соодветно. Апсолутната орална биорасположивост на дапаглифлозин по администрација на доза од 10 mg е 78%. Администрацијата со висококалорични оброци го намалува C_{max} на дапаглифлозин до 50% и го продолжува T_{max} за приближно 1 час, но не ја менува AUC во споредба со состојбата на гладно. Овие промени не се сметаат за клинички значајни. Оттука, дапаглифлозин може да се администрира со или без храна.

Дистрибуција

Дапаглифлозин е за приближно 91% врзан за протеините. Врзувањето за протеините не било променето при различни состојби на болеста (на пр. бубрежно или хепатално нарушување). Просечниот волумен на дистрибуција на дапаглифлозин во стабилна состојба бил 118 литри.

Биотрансформација

Дапаглифлозин интензивно се метаболизира, првенствено за да се добие дапаглифлозин 3-О-глукуронид, кој е неактивен метаболит. Дапаглифлозин 3-О-глукуронид или останатите метаболити не придонесуваат за дејствата на намалување на гликозата. Формирањето на дапаглифлозин 3-О-глукуронид е посредувано од страна на UGT1A9, ензим што е присутен во црниот дроб и бубрезите, а метаболизмот посредуван од CYP е само минорен пат за клиренс кај луѓето.

Елиминација

Просечниот терминален полуживот во плазмата ($t_{1/2}$) на дапаглифлозин бил 12,9 часа по единечна перорална доза на дапаглифлозин од 10 mg кај здрави испитаници. Просечниот вкупен системски клиренс на дапаглифлозин администриран интравенски бил 207 mL/min. Дапаглифлозин и поврзаните метаболити примарно се елиминираат преку уринарна екскреција со помалку од 2% дапаглифлозин што се излачува во непроменета форма. По администрација на доза од 50 mg на [14 C]-дапаглифлозин, биле пронајдени 96% од радијацијата, 5% во урината и 21% во фецесот. Во фецесот, приближно 15% од дозата се излачува во форма на матичниот лек.



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Линеарност

Изложеноста на дапаглифлозин се зголемува пропорционално на зголемувањето на дозата на дапаглифлозин во опсег од 0,1 до 500 mg и неговата фармакокинетика не се менувала со текот на времето при повторено дневно дозирање до 24 недели.

Посебни популации

Ренално нарушување

При стабилна состојба (доза на дапаглифлозин од 20 mg еднаш дневно во текот на 7 дена), испитаниците со дијабетес мелитус тип 2 и благо, умерено или тешко ренално нарушување (како што било утврдено со плазматскиот клиренс на јохексол) имале средни системски изложености на дапаглифлозин што биле повисоки за 32%, 60% и 87%, соодветно, од оние на испитаниците со дијабетес мелитус тип 2 и нормална бубрежна функција. 24-часовната уринарна екскреција на гликоза во стабилна состојба многу зависела од бубрежната функција и од страна на испитаниците со дијабетес мелитус тип 2 и нормална бубрежна функција или благо, умерено или тешко ренално нарушување се излачувале 85, 52, 18 и 11 g гликоза/ден, соодветно. Не е познато влијанието на хемодијализата врз изложеноста на дапаглифлозин. Ефектот на намалената бубрежна функција врз системската изложеност бил оценет со помош на фармакокинетскиот популациски модел. Во согласност со претходните резултати, моделот предвидува дека AUC ќе биде повисока кај пациентите со хронична бубрежна болест во споредба со пациентите со нормална бубрежна функција и нема да биде значајно различна кај пациентите со хронична бубрежна болест со дијабетес мелитус тип 2 и без дијабетес.

Хепатално нарушување

Кај испитаниците со благо или умерено хепатално нарушување (класи А и В на Child-Pugh), средната вредност на C_{max} и AUC на дапаглифлозин биле до 12% и 36% повисоки, соодветно, во споредба со парови на здрави контролни испитаници. Овие разлики не се сметале за клинички значајни. Кај испитаниците со тешко хепатално нарушување (класа С на Child-Pugh) просечните C_{max} и AUC на дапаглифлозин биле за 40% и 67% повисоки од соодветните парови на здрави контролни испитаници, соодветно.

Постари лица (≥ 65 години)

Не постои клинички значајно зголемување на изложеноста само врз основа на возраста кај испитаниците до 70 години. Сепак, може да се очекува зголемена изложеност поради намалувањето на бубрежната функција што е поврзано со возраста. Нема доволно податоци за да се извлечат заклучоци во врска со изложеноста кај пациенти постари од 70 години.

Педијатриска популација

Фармакокинетиката и фармакодинамиката (глукозурија) кај деца со дијабетес мелитус тип 2 на возраст од 10-17 години биле слични на забележаните кај возрасни со дијабетес мелитус тип 2.

Пол

Било проценето дека просечната AUC на дапаглифлозин кај жените е за приближно 22% повисока отколку кај мажите.

Раса

Немало клинички значајни разлики во системската изложеност помеѓу белата, црната или жолтата раса.

Телесна тежина



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Утврдено е дека изложеноста на дапаглифлозин се намалува пропорционално на зголемувањето на тежината. Поради тоа, кај пациентите со мала телесна тежина може да има донекаде зголемена изложеност, а кај пациентите со голема тежина малку намалена изложеност. Сепак, разликите во изложеноста не се сметале за клинички значајни.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Претклиничките податоци не откриваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност на повторени дози, генотоксичност, канцероген потенцијал и плодност. Дапаглифлозин не предизвикал тумори ниту кај глувци ниту кај стаорци при ниту една од дозите што биле проценети во двегодишните студии за канцерогеност.

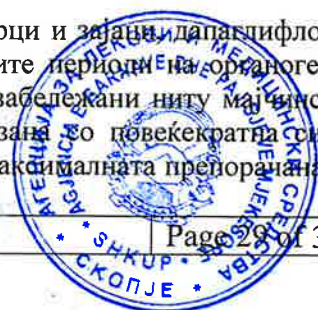
Репродуктивна и развојна токсичност

Директната администрација на дапаглифлозин кај млади стаорци што се одвивнуваат од доење и индиректната изложеност за време на доцната бременост (временски периоди што одговараат на вториот и третиот триместар од бременоста во однос на човечкото бубрежно созревање) и лактацијата биле поврзани со зголемена инциденца и/или сериозност на реналните пелвични и тубуларни дилатации кај потомството.

Во студијата за јуvenilна токсичност, каде што дапаглифлозин им бил дозиран директно на млади стаорци од постнаталниот ден 21 до постнаталниот ден 90, биле пријавени ренални пелвични и тубуларни дилатации на сите нивоа на доза; изложеноста на младенчињата при најниската тестирана доза била за ≥ 15 пати поголема од максималната препорачана доза за луѓето. Овие наоди биле поврзани со дозно поврзани зголемувања на тежината на бубрезите и макроскопско зголемување на бубрезите што било забележано при сите дози. Реналните пелвични и тубуларни дилатации забележани кај младите животни не се вратиле целосно во првобитната состојба во текот на приближно 1-месечниот период на заздравување.

Во една посебна студија за пред и постнаталниот развој, мајките стаорци биле дозирани од 6-тиот ден на бременоста до 21-от постнатален ден, а младенчињата биле индиректно изложени *in utero* и во текот на лактацијата. (Спроведена е сателитска студија за да се процени изложеноста на дапаглифлозин во млекото и кај младенчињата.) Зголемена инциденца или сериозност на ренална пелвична дилатација била забележана кај возрасни потомци на третирани мајки, иако само при највисоката тестирана доза (поврзаната изложеност на дапаглифлозин на мајката и младенчето биле повисоки за 1.415 пати и 137 пати, соодветно, од човечките вредности при максималната препорачана доза за луѓето). Дополнителната развојна токсичност била ограничена на намалувањето на телесната тежина на младенчињата со дозна поврзаност и тоа било забележано само за дозите од ≥ 15 mg/kg/ден (поврзана со изложености на младенчињата кои се за ≥ 29 пати поголеми од човечките вредности при максималната препорачана доза за луѓето). Токсичноста врз мајката била очигледна само при највисоката тестирана доза и била ограничена на минливи намалувања на телесната тежина и потрошувачката на храна при дозирањето. Нивото без забележан несакан настан (NOAEL) во однос на развојната токсичност, најниската тестирана доза, било поврзано со повеќекратна системска изложеност на мајката која е за приближно 19 пати поголема од човечката вредност при максималната препорачана доза за луѓето.

Во дополнителните студии за ембриофетален развој кај стаорци и зајаци, дапаглифлозин бил администриран во интервали коишто се совпаѓаат со главните периоди на органогенеза кај секој вид. Кај зајаци при било која тестирана доза не биле забележани ниту мајчинска ниту развојна токсичност; највисоката тестирана доза била поврзана со повеќекратна системска изложеност што била за приближно 1.191 пати поголема од максималната препорачана доза за



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

луѓето. Кај стаорци, дапаглифлозин не бил ниту ембриолетален ниту тератоген при изложености што биле до 1441 пати поголеми од максималната препорачана доза за луѓето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

микрокристална целулоза
лактоза монохидрат
хидроксипропилцелулоза
кросповидон
натриум стеарил фумарат

Филм-обвивка на таблетата

поли (винил алкохол)
макрогол
титаниум диоксид E171
талк
жолт железо оксид E172

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

За овој лек не се потребни посебни услови на чување.

6.5 Пакување

Блистер (OPA/Alu/PVC//Alu): 30 (2x15) филм-обложени таблети во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-7383/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ



1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

18.06.2024

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

