

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. 5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. 5 mg/850 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg dapagliflozina (u obliku dapagliflozin propandiol hidrata) i 850 mg metforminklorida.

Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg dapagliflozina (u obliku dapagliflozin propandiol hidrata) i 1000 mg metforminklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. 5 mg/850 mg filmom obložene tablete

Narančasta, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta, s oznakom K1 na jednoj strani tablete. Dimenzije tableta: 20 x 10 mm.

Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Žuta, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta, s oznakom K2 na jednoj strani tablete. Dimenzije tableta: 22 x 11 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. je indiciran za liječenje šećerne bolesti tipa 2 u odraslih kao dopuna dijeti i tjelovježbi:

- u bolesnika u kojih glikemija nije dovoljno dobro regulirana najvećom podnošljivom dozom samog metformina
- u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti u bolesnika u kojih glikemija nije dovoljno dobro regulirana metforminom i tim lijekovima
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom dapagliflozina i metformina u zasebnim tabletama

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega (brzina glomerularne filtracije [engl. glomerular filtration

rate, $GFR \geq 90 \text{ ml/min}$)

Preporučena doza je jedna tableta dva puta dnevno. Svaka tableta sadrži fiksnu dozu dapagliflozina i metformina (vidjeti dio 2).

Za bolesnike u kojih glikemija nije dovoljno dobro regulirana monoterapijom metforminom ili metforminom u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti

Bolesnici u kojih glikemija nije dovoljno dobro regulirana metforminom samim ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti trebaju primati ukupnu dnevnu dozu lijeka Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. ekvivalentnu dozi dapagliflozina od 10 mg, plus ukupnu dnevnu dozu metformina ili najslabiju terapijski prikladnu dozu, koju bolesnik već uzima. Kada se Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. primjenjuje u kombinaciji s inzulinom ili sa inzulinskim sekretagogom poput sulfonilureje, može se razmotriti smanjenje doze inzulina ili sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Za bolesnike koji su do sada uzimali zasebne tablete dapagliflozina i metformina

Bolesnici koji prelaze sa zasebnih tableta dapagliflozina (ukupna dnevna doza od 10 mg) i metformina na Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. trebaju primati istu dnevnu dozu dapagliflozina i metformina koju već uzimaju ili najslabiju terapijski prikladnu dozu metformina.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3 – 6 mjeseci.

Maksimalna dnevna doza metformina trebala bi biti podijeljena u 2 – 3 dnevne doze. Čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina u bolesnika s $GFR < 60 \text{ ml/min}$.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

Tablica 1. Doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

GFR ml/min	metformin	dapagliflozin
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Maksimalna dnevna doza je 10 mg.
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza je 10 mg.
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza je 10 mg. Djelotvornost dapagliflozina u snižavanju razine glukoze je smanjena.
< 30	Metformin je kontraindiciran.	Maksimalna dnevna doza je 10 mg. S obzirom na ograničeno iskustvo, ne preporučuje se uvoditi liječenje dapagliflozinom kod bolesnika čiji GFR iznosi < 25 ml/min. Djelotvornost dapagliflozina u snižavanju razine glukoze vjerojatno u potpunosti izostaje.

Oštećenje funkcije jetre

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Starije osobe (≥ 65 godina)

Budući da se metformin dijelom eliminira putem bubrega, a s obzirom da u starijih osoba postoji veća vjerojatnost smanjene funkcije bubrega, ovaj lijek se mora primjenjivati uz oprez što je bolesnik stariji. Potrebno je kontrolirati funkciju bubrega radi sprječavanja laktacidoze povezane s metforminom, osobito u starijih osoba (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. u djece i adolescenata u dobi od 0 do < 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. se mora uzimati dvaput na dan s hranom kako bi se ublažile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom.

4.3 Kontraindikacije

Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. je kontraindiciran u bolesnika:

- preosjetljivih na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- s bilo kojom vrstom akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza);
- s dijabetičkom pretkomom;
- s teškim zatajenjem bubrega (GFR < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2);
- s akutnim stanjima koja mogu utjecati na funkciju bubrega kao što su:
 - dehidracija,
 - teška infekcija,
 - šok;
- s akutnom ili kroničnom bolešću koja može izazvati hipoksiju tkiva kao što je:
 - zatajenje srca ili disanja,
 - nedavni infarkt miokarda,
 - šok;
- s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, i 5.2);
- s akutnim trovanjem alkoholom, odnosno alkoholizmom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i nesteroidni protuupalni lijekovi [NSAIL-ovi]). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi su sniženi pH krvi

(< 7,35), povišene razine laktata u plazmi (> 5 mmol/l) i povećan anionski procijep i omjer laktata/piruvata.

Bolesnici s potvrđenom ili suspektom mitohondrijskom bolešću

U bolesnika s potvrđenom mitohondrijskom bolešću kao što su sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktacidoze i epizoda sličnih moždanom udaru (engl. *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*, MELAS) i šećerna bolest i gluhoća naslijeđeni od majke (engl. *Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), metformin se ne preporučuje zbog rizika od egzacerbacije laktacidoze i neuroloških komplikacija koje mogu dovesti do pogoršanja bolesti. U slučaju znakova i simptoma koji upućuju na sindrom MELAS ili MIDD nakon uzimanja metformina, liječenje metforminom mora se odmah prekinuti i provesti hitna dijagnostička obrada.

Funkcija bubrega

Djelotvornost dapagliflozina u snižavanju razine glukoze ovisi o funkciji bubrega pa je tako smanjena u bolesnika čiji GFR iznosi < 45 ml/min, dok će u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega vjerojatno u potpunosti izostati (vidjeti dijelove 4.2, 5.1 i 5.2).

Metformin se izlučuje putem bubrega pa umjerena do teška insuficijencija bubrega povećava rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4). Funkciju bubrega potrebno je procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga (vidjeti dio 4.2). Metformin je kontraindiciran u bolesnika čiji GFR iznosi < 30 ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega (vidjeti dio 4.3).

U starijih je osoba smanjena funkcija bubrega česta i asimptomatska. Poseban oprez potreban je u okolnostima kada može doći do oštećenja funkcije bubrega, primjerice kada se uvodi liječenje antihipertenzivima ili diureticima, odnosno započinje s primjenom NSAIL-a.

Primjena u bolesnika u kojih postoji rizik od deplecije volumena i/ili hipotenzije

Zbog svog mehanizma djelovanja dapagliflozin pojačava diurezu, što može dovesti do blagog sniženja krvnog tlaka, koje je opaženo u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1). Taj učinak može biti izraženiji u bolesnika s visokim koncentracijama glukoze u krvi.

Potreban je oprez u bolesnika u kojih sniženje krvnog tlaka prouzročeno primjenom dapagliflozina može predstavljati rizik, primjerice u bolesnika koji primaju antihipertenzivnu terapiju, a u anamnezi imaju hipotenziju te u starijih osoba.

U bolesnika u kojih istodobno postoje stanja koja mogu dovesti do deplecije volumena (npr. gastrointestinalne bolesti) preporučuje se pažljivo praćenje stanja volumena (npr. fizikalni pregled, mjerenje krvnog tlaka, laboratorijske pretrage, uključujući određivanje vrijednosti hematokrita i elektrolita). U bolesnika s deplecijom volumena preporučuje se privremeni prekid liječenja ovim lijekom dok se deplecija ne korigira (vidjeti dio 4.8).

Dijabetička ketoacidoza

U bolesnika liječenih inhibitorima suprijenosnika natrija-glukoze 2 (SGLT2), uključujući dapagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući slučajeve opasne po život i smrtno slučajeve. U brojnim slučajevima stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost pojave DKA veća pri višim dozama dapagliflozina.

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

U bolesnika u kojih se sumnja na DKA ili je ista dijagnosticirana, liječenje dapagliflozinom treba odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U tih bolesnika preporučuje se praćenje razine ketona. Prednost se daje mjerenju razine ketona u krvi u odnosu na mokraću. Liječenje dapagliflozinom može se ponovno započeti kada se razine ketona vrate u normalu i stanje bolesnika stabilizira.

Prije početka liječenja dapagliflozinom, potrebno je u anamnezi bolesnika razmotriti moguće predisponirajuće čimbenike za ketoacidozu.

Bolesnici koji mogu biti pod većim rizikom od DKA uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju nisku razinu C-peptida ili bolesnici s latentnom autoimunom šećernom bolešću u odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su snižene doze inzulina i bolesnike s povećanim zahtjevima za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. SGLT2 inhibitore treba primjenjivati s oprezom u ovih bolesnika.

Ponovno započinjanje liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika s prethodnom pojavom DKA tijekom liječenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identificiran i razriješen drugi jasni precipitirajući čimbenik.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 nisu ustanovljene te se Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. ne smije primjenjivati u liječenju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. U ispitivanjima kod šećerne bolesti tipa 1 DKA je prijavljen često.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

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

Bolesnicima je potrebno savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako uoče kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u području genitalija ili perinealnom području, s vrućicom ili malaksalosti. Potrebno je imati na umu da nektrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se sumnja na Fournierovu gangrenu, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. te hitno započeti s liječenjem (uključujući antibiotike i kirurški debridman).

Infekcije mokraćnih puteva

Izlučivanje glukoze mokraćom može biti povezano s povećanim rizikom od infekcije mokraćnih putova; stoga, kod liječenja pijelonefritisa ili urosepse treba razmotriti privremeni prekid liječenja ovim lijekom.

Starije osobe (≥ 65 godina)

U starijih bolesnika može postojati povećan rizik od deplecije volumena i veća je vjerojatnost da se liječe diureticima.

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

Zatajenje srca

Iskustvo s primjenom dapagliflozina u bolesnika sa zatajenjem srca stupnja IV prema Njujorškom kardiološkom društvu (engl. *New York Heart Association*, NYHA) je ograničeno.

Povišene vrijednosti hematokrita

Pri liječenju dapagliflozinom opažene su povišene vrijednosti hematokrita (vidjeti dio 4.8). Bolesnike s izraženo povišenim vrijednostima hematokrita potrebno je pratiti i ispitati na podležeću hematološku bolest.

Amputacije donjih ekstremiteta

U dugoročnim kliničkim ispitivanjima s drugim SGLT2 inhibitorom, koja su u tijeku, opaženo je povećanje broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato spada li taj događaj u učinak skupine lijekova (engl. *class effect*). Kao i kod svih bolesnika sa dijabetesom važno je savjetovati bolesnike o rutinskoj, preventivnoj njezi stopala.

Laboratorijske pretrage mokraće

Zbog mehanizma djelovanja ovog lijeka, u bolesnika koji uzimaju ovaj lijek nalaz testa na glukozu u mokraći bit će pozitivan.

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. se treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5.).

Kirurški zahvat

Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. se mora prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom.

S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Promjena u kliničkom statusu bolesnika s prethodno reguliranom šećernom bolešću tipa 2

Budući da ovaj lijek sadrži metformin, ako se utvrde odstupanja u laboratorijskim nalazima ili klinička bolest (osobito ako je slabo izražena) u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u kojeg je glikemija do tada njime bila dobro regulirana, treba odmah potražiti znakove ketoacidoze ili laktacidoze.

Procjena treba obuhvatiti određivanje vrijednosti elektrolita i ketona u serumu, glukoze u krvi i, prema indikaciji, pH vrijednosti krvi te vrijednosti laktata, piruvata i metformina. Utvrdi li se bilo koji oblik acidoze, mora se odmah prekinuti primjena ovog lijeka i uvesti odgovarajuće korektivne mjere.

Smanjenje razine/nedostatak vitamina B₁₂

Metformin može smanjiti razinu vitamina B₁₂ u serumu. Rizik od niskih razina vitamina B₁₂ raste s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili u bolesnika s faktorima rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B₁₂. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B₁₂ (primjerice kod anemije ili neuropatije) potrebno je pratiti serumske razine vitamina B₁₂. U bolesnika s faktorima rizika za nedostatak vitamina B₁₂ može biti potrebno periodično praćenje razina vitamina B₁₂. Liječenje metforminom treba nastaviti sve dok je podnošljivo i nije kontraindicirano te primijeniti odgovarajuću terapiju za korekciju nedostatka vitamina B₁₂ u skladu s važećim kliničkim smjernicama.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno uzimanje višestrukih doza dapagliflozina i metformina nema značajan utjecaj na farmakokinetiku dapagliflozina i metformina u zdravih ispitanika.

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. s drugim

lijekovima. Sljedeće tvrdnje odraz su dostupnih informacija o pojedinačnim djelatnim tvarima.

Dapagliflozin

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici

Ovaj lijek može pojačati diuretički učinak tiazida i diuretika Henleyeve petlje te povećati rizik od dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Inzulin i inzulinski sekretagozi

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

Farmakokinetičke interakcije

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

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

Učinak drugih lijekova na dapagliflozin

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

Nakon istodobne primjene dapagliflozina i rifampicina (induktora različitih aktivnih prijenosnika i enzima koji metaboliziraju lijekove) primijećeno je smanjenje sustavne izloženosti dapagliflozinu (AUC) od 22%, ali bez klinički značajnog učinka na izlučivanje glukoze mokraćom tijekom 24 sata. Ne preporučuje se prilagođavati dozu. Ne očekuje se klinički značajan učinak s drugim induktorima (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom).

Nakon istodobne primjene dapagliflozina i mefenaminske kiseline (inhibitora UGT1A9) zabilježeno je povećanje sustavne izloženosti dapagliflozinu od 55%, ali nije bilo klinički značajnog učinka na izlučivanje glukoze mokraćom tijekom 24 sata. Ne preporučuje se prilagođavati dozu.

Učinak dapagliflozina na druge lijekove

Dapagliflozin može povećati izlučivanje litija putem bubrega, a razine litija u krvi mogu se smanjiti. Koncentraciju litija u serumu potrebno je češće pratiti nakon uvođenja dapagliflozina. Bolesnika je potrebno uputiti liječniku koji propisuje litij kako bi se pratila koncentracija litija u serumu.

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

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

Ne preporučuje se praćenje regulacije glikemije s 1,5-AG testom jer su mjerenja s 1,5-AG nepouzdana u procjeni regulacije glikemije u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore. Preporuča se korištenje alternativnih metoda za praćenje regulacije glikemije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Metformin

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Moguća je interakcija između metformina i kationskih tvari koji se izlučuju putem bubrežnih tubula (npr. cimetidin) jer se oni natječu za iste sustave transporta bubrežnim tubulima. Ispitivanje provedeno sa sedam normalnih zdravih dobrovoljaca pokazalo je da cimetidin u dozi od 400 mg dvaput na dan povećava sustavnu izloženost metforminu (AUC) za 50%, a C_{max} za 81%. Stoga pri istodobnoj primjeni kationskih lijekova koji se izlučuju bubrežnim tubulima treba razmotriti pomno praćenje regulacije glikemije, prilagođavanje doze u okviru preporučenog doziranja te promjene u režimu liječenja šećerne bolesti.

Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre zbog metformina kao djelatne tvari u ovom lijeku (vidjeti dio 4.4). Uzimanje alkohola i lijekova koji sadrže alkohol mora se izbjegavati.

Jodirana kontrastna sredstva

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može uzrokovati nefropatiju uzrokovanu kontrastom, što vodi do nakupljanja metformina i povećanog rizika od laktacidoze.

Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.).

Kombinacije čija primjena zahtijeva mjere opreza

Glukokortikoidi (primijenjeni sustavno i lokalno), beta-2 agonisti i diuretici sami po sebi djeluju hiperglikemijski. S time treba upoznati bolesnika i češće kontrolirati glukozu u krvi, osobito na početku liječenja ovim lijekovima. Ako je potrebno, dozu lijekova za snižavanje razine glukoze u krvi treba prilagoditi tijekom i po završetku liječenja drugim lijekovima.

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAID-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Inzulin i inzulinski sekretagozi

Inzulin i inzulinski sekretagozi, kao što su sulfonilureje, uzrokuju hipoglikemiju. Zato su potrebne manje doze inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije kada se koriste u kombinaciji s metforminom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. ili dapagliflozina u trudnica. Istraživanja na štakorima liječenima dapagliflozinom ukazala su na toksičnost za bubrege u razvoju u razdoblju koje odgovara drugom i trećem tromjesečju ljudske trudnoće (vidjeti dio 5.3). Stoga se ne preporučuje primjena ovog lijeka tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće. Malobrojni podaci primjene metformina u trudnica ne pokazuju povećani rizik od prirodnih malformacija. Istraživanja metformina provedena na životinjama nisu ukazala na štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija i ploda, okot ni postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Kada pacijentica planira ostati trudna, i tijekom trudnoće, preporučuje se da se dijabetes ne liječi ovim lijekom nego da se primjeni inzulin kako bi se razina glukoze u krvi održavala što je moguće bliže normalnoj, kako bi se smanjio rizik malformacija fetusa koji je povezan s abnormalnom razinom glukoze u krvi.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ovaj lijek ili dapagliflozin (i/ili njegovi metaboliti) u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazali su da se dapagliflozin/metaboliti izlučuju u mlijeko; također su ukazali na farmakološki posredovane učinke lijeka na mladunčad koja siše (vidjeti dio 5.3). Metformin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Ovaj lijek se ne smije uzimati za vrijeme dojenja.

Plodnost

Nisu ispitivani učinci ovog lijeka ili dapagliflozina na plodnost u ljudi. U mužjaka i ženki štakora dapagliflozin ni u kojoj ispitivanoj dozi nije imao učinak na plodnost. Istraživanja metformina na životinjama nisu ukazala na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kod primjene ovog lijeka u kombinaciji s drugim lijekovima koji snižavaju razinu glukoze za koje se zna da uzrokuju hipoglikemiju

4.8 Nuspojave

Utvrđena je bioekvivalencija lijeka Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. s dapagliflozinom i metforminom primijenjenima istodobno (vidjeti dio 5.2). Nisu provedena terapijska klinička ispitivanja sa Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. tabletama.

Dapagliflozin u kombinaciji s metforminom

Sažetak sigurnosnog profila

U analizi 5 placebom kontroliranih ispitivanja dapagliflozina kao dodatka metforminu, rezultati sigurnosti bili su slični onima iz unaprijed određene objedinjene analize 13 placebom kontroliranih ispitivanja dapagliflozina (vidjeti Dapagliflozin, *Sažetak sigurnosnog profila* u nastavku). Nisu primijećene dodatne nuspojave u skupini koja je primala dapagliflozin i metformin u usporedbi s nuspojavama prijavljenima kod primjene svakoga od tih dvaju lijekova pojedinačno. U zasebnoj objedinjenoj analizi podataka o dapagliflozinu kao dodatku liječenju metforminom, 623 ispitanika liječena su dapagliflozinom u dozi od 10 mg kao dodatkom metforminu, a 523 ispitanika uz metformin su primala placebo.

Dapagliflozin

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda kod primjene dapagliflozina (ispitivanje DECLARE, vidjeti dio 5.1) 8574 bolesnika primala su dapagliflozin u dozi od 10 mg, a njih 8569 primalo je placebo tijekom medijana izloženosti od 48 mjeseci. Izloženost dapagliflozinu iznosila je ukupno 30 623 bolesnik-godine.

Najčešće prijavljene nuspojave u svim kliničkim ispitivanjima bile su genitalne infekcije.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće su nuspojave zabilježene u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima dapagliflozina u

kombinaciji s metforminom, kliničkim ispitivanjima dapagliflozina i kliničkim ispitivanjima metformina te nakon stavljanja lijeka u promet. Nijedna od njih nije bila povezana s dozom. Nuspojave navedene u nastavku razvrstane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Nuspojave iz kliničkog ispitivanja dapagliflozina i metformina s trenutnim oslobađanjem te iz podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet^a

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
<i>Infekcije i infestacije</i>		vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije ^{*b,c} infekcije mokraćnih putova ^{*b,d}	gljivična infekcija ^{**}		nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena) ^{bj}
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	hipoglikemija (kad se primjenjuje sa sulfonilurejom ili inzulinom) ^b	smanjenje razine/nedostatak vitamina B ₁₂ ^{j,§}	deplecija volumena ^{b,e} žeđ ^{**}	dijabetička ketoacidoza ^{b,j,k}	laktacidoza
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		poremećaj osjeta okusa [§] omaglica			
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	gastro-intestinalni simptomi ^{h,§}		konstipacija ^{**} suha usta ^{**}		
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>					poremećaji jetrene funkcije [§] hepatitis [§]
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		osip ^l			urtikarija [§] eritem [§] pruritus [§]
<i>Poremećaji mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		bol u leđima [*]			
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		dizurija poliurija ^{*f}	nokturija ^{**}		tubulointersticijski nefritis
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>			vulvovaginalni pruritus ^{**} genitalni pruritus ^{**}		
<i>Pretrage</i>		povišene vrijednosti hematokrita ^g smanjen bubrežni klirens kreatinina tijekom početnog liječenja ^b dislipidemija ⁱ	povišene vrijednosti kreatinina u krvi tijekom početnog liječenja ^{**b} povišene vrijednosti ureje u krvi smanjenje tjelesne težine ^{**}		

^aTablica prikazuje nuspojave utvrđene na temelju podataka do najviše 24 tjedna liječenja (kratkoročni podaci) neovisno o lijekovima za hitnu regulaciju glikemije, osim nuspojava označenih znakom § (vidjeti u nastavku).

^bZa dodatne informacije vidjeti odgovarajući odlomak u nastavku.

^cVulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije uključuju npr. unaprijed određene preporučene pojmove: vulvovaginalna gljivična infekcija, vaginalna infekcija, balanitis, gljivična genitalna infekcija, vulvovaginalna kandidijaza, vulvovaginitis, kandidalni balanitis, genitalna kandidijaza, genitalna infekcija, genitalna infekcija u muškaraca, infekcija penisa, vulvitis, bakterijski vaginitis, apsces vulve.

^dInfekcije mokraćnog sustava uključuju sljedeće preporučene pojmove, navedene prema redoslijedu učestalosti: infekcija mokraćnog sustava, cistitis, infekcija mokraćnog sustava čiji je uzročnik *Escherichia*, infekcija mokraćnog i spolnog sustava, pijelonefritis, trigonitis, uretritis, infekcija bubrega i prostatitis.

^eDeplecija volumena uključuje, primjerice, unaprijed određene preporučene pojmove: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija.

^fPoliurija uključuje preporučene pojmove: polakizurija, poliurija, pojačano mokrenje.

^gSrednje vrijednosti promjene od početne vrijednosti hematokrita iznosile su 2,30% kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg i -0,33% kod primjene placeba. Vrijednosti hematokrita > 55% prijavljene su u 1,3% ispitanika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg naspram 0,4% ispitanika koji su primali placebo.

^hGastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja, proljeva, boli u abdomenu i gubitka teka, najčešće se javljaju na početku liječenja, a u većini se slučajeva spontano povlače.

ⁱSrednje postotne vrijednosti u odnosu na početne vrijednosti kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg naspram placeba bile su: ukupni kolesterol 2,5% naspram 0,0%; HDL kolesterol 6,0% naspram 2,7%; LDL kolesterol 2,9% naspram -1,0%; trigliceridi -2,7% naspram -0,7%.

^jVidjeti dio 4.4

^kPrijavljeno u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda provedenom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (DECLARE).

Učestalost se temelji na godišnjoj stopi.

^lNuspojava je identificirana tijekom praćenja uporabe dapagliflozina nakon stavljanja lijeka u promet. Osip uključuje sljedeće preporučene pojmove, navedene prema redoslijedu učestalosti u kliničkim ispitivanjima: osip, generalizirani osip, pruritički osip, makularni osip, makulopapularni osip, pustularni osip, vezikularni osip i eritematozni osip. U kliničkim ispitivanjima kontroliranim aktivnim lijekom i placebo (dapagliflozin, N=5936, sve kontrole, N=3403), učestalost osipa bila je slična za dapagliflozin (1,4%) i sve kontrole (1,4%).

^mPrijavljeno u $\geq 2\%$ ispitanika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg i $\geq 1\%$ te u najmanje 3 ispitanika više nego kod primjene placeba.

^{**}Ocijenjeno od strane ispitivača kao moguće povezano, vjerojatno povezano ili povezano s ispitivanim liječenjem i prijavljeno u $\geq 0,2\%$ ispitanika i $\geq 0,1\%$ češće odnosno u najmanje 3 ispitanika više liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg, nego u onih koji su primali placebo.

[§]Kategorije nuspojava i učestalosti za metformin temelje se na informacijama preuzetima iz sažetka opisa svojstava lijeka za metformin dostupan u Europskoj uniji.

Opis odabranih nuspojava

Dapagliflozin u kombinaciji s metforminom

Hipoglikemija

U ispitivanju dapagliflozina kao dodatka liječenju metforminom blage epizode hipoglikemije s podjednakom su učestalošću prijavljene u skupini liječenoj dapagliflozinom u dozi od 10 mg i metforminom (6,9%) i u skupini koja je uz metformin primala placebo (5,5%). Nisu prijavljeni teški slučajevi hipoglikemije. Slična zapažanja zabilježena su za kombinaciju dapagliflozina s metforminom u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni.

U ispitivanju dapagliflozina kao dodatka metforminu i sulfonilureji, u trajanju do 24 tjedna, manje epizode hipoglikemije su prijavljene kod 12,8% ispitanika koji su dobivali dapagliflozin od 10 mg zajedno sa metforminom i sulfonilurejom i kod 3,7% ispitanika koji su dobivali placebo s metforminom i sulfonilurejom. Nisu prijavljeni teški slučajevi hipoglikemije.

Dapagliflozin

Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije

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

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

Slučajevi fimoze/stečene fimoze prijavljeni su prilikom primjene dapagliflozina, istodobno s genitalnim infekcijama, a u nekim je slučajevima bilo potrebno obrezivanje.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

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

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

Hipoglikemija

Učestalost hipoglikemije ovisila je o vrsti osnovnog liječenja koje se primjenjivalo u svakom pojedinom ispitivanju.

U ispitivanjima dapagliflozina kao dodatka liječenju metforminom ili dodatka liječenju sitagliptinom (s metforminom ili bez njega) učestalost blagih epizoda hipoglikemije bila je slična (< 5%) u svim liječenim skupinama, uključujući skupinu koja je primala placebo, do 102. tjedna liječenja. U svim su ispitivanjima teže epizode hipoglikemije bile manje česte i usporedive između skupina liječenih dapagliflozinom i onih koje su primale placebo. U ispitivanju lijeka kao dodatka liječenju inzulinom primijećene su više stope hipoglikemije (vidjeti dio 4.5).

U ispitivanju lijeka kao dodatka liječenju inzulinom do 104 tjedna, epizode teške hipoglikemije prijavljene su u 0,5% (tjedan 24) odnosno 1,0% (tjedan 104) ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i inzulin te u 0,5% ispitanika koji su uz inzulin primali placebo u tjednima 24 i 104. Blage epizode hipoglikemije prijavljene su u 40,3% (tjedan 24) odnosno 53,1% (tjedan 104) ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i inzulin te u 34,0% (tjedan 24) odnosno 41,6% (tjedan 104) ispitanika koji su uz inzulin primali placebo.

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

Deplecija volumena

Prema objedinjenim sigurnosnim podacima iz 13 ispitivanja, reakcije koje ukazuju na depleciju volumena (uključujući prijave dehidracije, hipovolemije ili hipotenzije) prijavljene su u 1,1% ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i u 0,7% ispitanika koji su primali placebo; ozbiljne reakcije javile su se u < 0,2% ispitanika, podjednako među onima koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i onima koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju DECLARE broj bolesnika s događajima koji su ukazivali na depleciju volumena bio je ujednačen među liječenim skupinama: 213 (2,5%) u skupini liječenoj dapagliflozinom te 207 (2,4%) u onoj koja je primala placebo. Ozbiljni štetni događaji prijavljeni su kod 81 (0,9%) bolesnika liječenog dapagliflozinom te 70 (0,8%) onih koji su primali placebo. Među liječenim su skupinama događaji u načelu bili ujednačeni u podskupinama prema dobi, primjeni diuretika, krvnom tlaku i primjeni ACE-inhibitora/blokatora angiotenzinskih receptora. Među bolesnicima koji su na početku ispitivanja imali procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² zabilježeno je 19 ozbiljnih štetnih događaja koji su ukazivali na depleciju volumena u skupini liječenoj dapagliflozinom te 13 događaja u skupini koja je primala placebo.

Dijabetička ketoacidoza

U ispitivanju DECLARE, u kojem je medijan izloženosti lijeku iznosio 48 mjeseci, slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA) prijavljeni su u 27 bolesnika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg te 12 bolesnika koji su primali placebo. Ti su događaji bili ravnomjerno raspoređeni tijekom cijelog razdoblja ispitivanja. Od 27 bolesnika u skupini liječenoj dapagliflozinom kod kojih je

zabilježen DKA, njih 22 su u trenutku nastupa događaja istodobno primala inzulinsku terapiju. Precipitirajući faktori za razvoj DKA bili su u skladu s očekivanjima za populaciju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dio 4.4).

Infekcije mokraćnih putova

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

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

Povišene razine kreatinina

Nuspojave povezane s povišenim razinama kreatinina su grupirane (npr. smanjen bubrežni klirens kreatinina, oštećenje bubrežne funkcije, povišenje razine kreatinina u krvi i smanjena brzina glomerularne filtracije). Ovako grupirane reakcije prijavljene su u 3,2% bolesnika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg te 1,8% bolesnika koji su primali placebo. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom ili blagim oštećenjem bubrega (početni eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²), ovako grupirane reakcije prijavljene su u 1,3% bolesnika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg te 0,8% bolesnika koji su primali placebo. Te su reakcije bile češće u bolesnika čiji je početni eGFR iznosio ≥ 30 i < 60 ml/min/1,73 m² (18,5% bolesnika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg naspram 9,3% onih koji su primali placebo).

Daljnja ocjena bolesnika koji su imali nuspojave povezane s bubrežima pokazala je da su se u većine njih razine kreatinina u serumu promijenile za ≤ 44 mikromola/l ($\leq 0,5$ mg/dl) u odnosu na početne vrijednosti. Porast razine kreatinina bio je općenito prolazan tijekom kontinuiranog liječenja ili reverzibilan nakon prekida liječenja.

U ispitivanju DECLARE, koje je uključivalo starije bolesnike i bolesnike s oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR manji od 60 ml/min/1,73 m²), eGFR se u obje liječene skupine smanjivao tijekom vremena. Nakon godinu dana, srednja vrijednost eGFR-a bila je nešto niža, a nakon 4 godine nešto viša u skupini liječenoj dapagliflozinom u odnosu na onu koja je primala placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Uklanjanje dapagliflozina hemodijalizom nije ispitano. Najučinkovitiji način uklanjanja metformina i laktata je hemodijalizom.

Dapagliflozin

Dapagliflozin nije imao toksičnih učinaka u zdravih ispitanika kod primjene jednokratnih peroralnih doza do 500 mg (50 puta više od maksimalne dopuštene doze u ljudi). U tih se ispitanika glukoza u mokraći mogla utvrditi tijekom razdoblja koje je ovisilo o dozi (najmanje 5 dana za dozu od 500 mg), ali nisu prijavljene dehidracija, hipotenzija ni neravnoteža elektrolita, kao ni klinički značajan učinak na QTc-interval. Incidencija hipoglikemije bila je slična kao kod primjene placeba. U kliničkim ispitivanjima u kojima su u zdravih ispitanika i u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 tijekom 2 tjedna primjenjivane doze do 100 mg jednom na dan (10 puta više od maksimalne preporučene doze u ljudi) incidencija hipoglikemije bila je nešto viša nego u ispitanika koji su primali placebo i nije bila povezana s dozom. Stope nuspojava uključujući dehidraciju i hipotenziju, bile su podjednake kao u

ispitanika koji su primali placebo i nisu primijećene klinički značajne promjene laboratorijskih parametara povezane s dozom, uključujući vrijednosti elektrolita u serumu i biokemijske pokazatelje bubrežne funkcije.

U slučaju predoziranja treba uvesti odgovarajuće potporno liječenje u skladu s kliničkim statusom bolesnika.

Metformin

Predožiranje visokim dozama ili popratni rizici kod primjene metformina mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje koje se mora liječiti u bolnici.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, kombinacije oralnih antihiperглиkemika, ATK oznaka: A10BD15.

Mehanizam djelovanja

Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. sadrži kombinaciju dvaju antihiperглиkemijskih lijekova s različitim, ali komplementarnim mehanizmima djelovanja koji poboljšavaju regulaciju glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2: dapagliflozin, inhibitor SGLT2, i metforminklorid, lijek iz skupine bigvanida.

Dapagliflozin

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

Inhibicija SGLT2 djelovanjem dapagliflozina smanjuje reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata u proksimalnom bubrežnom tubulu, istodobno smanjujući i reapsorpciju natrija, što dovodi do izlučivanja glukoze mokraćom i osmotske diureze. Dapagliflozin, dakle, povećava isporuku natrija u distalni tubul, što povećava tubuloglomerularnu povratnu spregu i smanjuje intraglomerularni tlak. U kombinaciji s osmotskom diurezom, to dovodi do smanjenja volumnog preopterećenja, sniženja krvnog tlaka te smanjenja predopterećenja i zaopterećenja, što bi moglo imati povoljne učinke na srčano remodeliranje i dijastoličku funkciju te očuvati bubrežnu funkciju. Povoljni srčani i bubrežni učinci dapagliflozina nisu isključivo ovisni o učinku na snižavanje razine glukoze u krvi. Drugi učinci uključuju porast vrijednosti hematokrita i smanjenje tjelesne težine.

Dapagliflozin poboljšava razine glukoze u plazmi i natašte i postprandijalno smanjujući reapsorpciju glukoze u bubrežima, što dovodi do izlučivanja glukoze mokraćom. To izlučivanje glukoze (glikozurija) vidljivo je nakon prve doze, kontinuirano traje tijekom 24-satnog intervala doziranja i održava se za vrijeme cijelog trajanja liječenja. Količina glukoze koja se ovim mehanizmom izluči putem bubrega ovisi o koncentraciji glukoze u krvi i brzini glomerularne filtracije (GFR). Stoga nije izgledno da će u ispitanika s normalnom razinom glukoze u krvi dapagliflozin uzrokovati hipoglikemiju. Dapagliflozin ne ometa normalnu endogenu proizvodnju glukoze kao odgovor na hipoglikemiju. Dapagliflozin djeluje neovisno o lučenju inzulina i djelovanju inzulina. U kliničkim ispitivanjima dapagliflozina opaženo je poboljšanje procjene modela homeostaze za funkciju beta-stanica (HOMA beta-stanica). SGLT2 se selektivno eksprimira u bubrežima. Dapagliflozin ne inhibira druge prijenosnike glukoze važne za prijenos glukoze u periferna tkiva i > 1400 puta je selektivniji za SGLT2 nego za SGLT1, najvažniji prijenosnik u crijevima odgovoran za apsorpciju glukoze.

Metformin

Metformin je bigvanid koji djeluje antihiperглиkemijski te tako snižava i bazalne i postprandijalne vrijednosti glukoze u krvi. Ne stimulira lučenje inzulina te stoga ne izaziva hipoglikemiju.

Metformin može djelovati putem triju mehanizama:

- smanjujući proizvodnju glukoze u jetri time što inhibira glukoneogenezu i glikogenolizu,
- umjereno povećavajući osjetljivost na inzulin, čime se poboljšava unos i iskorištavanje glukoze u perifernim tkivima u mišićima,
- usporavajući apsorpciju glukoze u crijevima.

Metformin potiče unutarstaničnu sintezu glikogena tako što djeluje na glikogen sintazu. Metformin povećava transportni kapacitet specifičnih tipova membranskih prijenosnika glukoze (GLUT-1 i GLUT-4).

Farmakodinamički učinci

Dapagliflozin

U zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 je nakon primjene dapagliflozina primijećeno povećanje količine glukoze izlučene mokraćom. U ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su tijekom 12 tjedana primali dozu dapagliflozina od 10 mg na dan u mokraću je izlučeno približno 70 g glukoze na dan (što odgovara 280 kcal na dan). Znakovi održanog izlučivanja glukoze primijećeni su u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su primali dozu dapagliflozina od 10 mg na dan u trajanju do 2 godine.

Ovo izlučivanje glukoze mokraćom potaknuto dapagliflozinom dovodi i do osmotske diureze i povećanja volumena mokraće u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2. Povećanje volumena mokraće u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg održalo se do 12. tjedna i iznosilo je približno 375 ml na dan. Povećanje volumena mokraće povezano je s blagim i prolaznim povećanjem izlučivanja natrija mokraćom koje nije bilo udruženo s promjenama koncentracije natrija u serumu.

Izlučivanje mokraćne kiseline mokraćom također se privremeno povećalo (tijekom 3-7 dana), a bilo je praćeno trajnim smanjenjem koncentracije mokraćne kiseline u serumu. U 24. tjednu se smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu kretalo između -48,3 i -18,3 mikromola/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Farmakodinamika dapagliflozina u dozi od 5 mg dvaput na dan i dapagliflozina u dozi od 10 mg jedanput na dan uspoređena je u zdravih ispitanika. Inhibicija reapsorpcije glukoze u bubrezima u stanju dinamičke ravnoteže i količina glukoze izlučene mokraćom tijekom razdoblja od 24 sata bila je jednaka kod oba režima doziranja.

Metformin

Neovisno o djelovanju na glikemiju, metformin u ljudi ima povoljan učinak na metabolizam lipida. Kontrolirana srednjoročna ili dugoročna klinička ispitivanja pokazala su da metformin u terapijskim dozama snižava razine ukupnog i LDL kolesterola te triglicerida.

U kliničkim istraživanjima upotreba metformina je bila povezana ili sa stabilnom tjelesnom težinom ili s umjerenim gubitkom tjelesne težine.

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

Istodobna primjena dapagliflozina i metformina ispitana je u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 u kojih glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana samom dijetom i tjelovježbom, i u ispitanika u kojih glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana metforminom samim ili u kombinaciji s inhibitorom DPP-4 (sitagliptinom), sulfonilurejom ili inzulinom. Liječenje dapagliflozinom i metforminom u svim dozama dovelo je do klinički relevantnih i statistički značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) u usporedbi s kontrolom.

Ti klinički značajni učinci na glikemiju održali su se u dugoročnim nastavcima ispitivanja do 104. tjedna. Smanjenje vrijednosti HbA1c opaženo je u svim podskupinama, uključujući podskupine

prema spolu, dobi, rasi, trajanju bolesti i indeksu tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) na početku ispitivanja. Osim toga, u tjednu 24 primijećeno je klinički relevantno i statistički značajno poboljšanje srednjih promjena tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost u skupini koja je primala kombinirano liječenje dapagliflozinom i metforminom u usporedbi s kontrolnom skupinom. Smanjenje tjelesne težine u dugoročnim se nastavcima ispitivanjima održalo do 208 tjedana. Osim toga, primjena dapagliflozina dvaput na dan kao dodatka liječenju metforminom pokazala se učinkovitom i sigurnom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Nadalje, dva 12 tjedna, placebom kontrolirana ispitivanja su provedena kod bolesnika s nedovoljno dobro reguliranom šećernom bolešću tipa 2 i hipertenzijom.

U ispitivanju DECLARE dapagliflozin je kao dodatak standardnom liječenju smanjio stopu kardiovaskularnih i bubrežnih događaja u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Regulacija glikemije

Dodatna terapija (kombinirano liječenje)

U 52-tjednom ispitivanju neinferiornosti kontroliranom aktivnim lijekom (s produžecima od 52, odnosno 104 tjedna) ocjenjivao se dapagliflozin u dozi od 10 mg kao dodatak metforminu u usporedbi sa sulfonilurejom (glipizidom) kao dodatkom metforminu u bolesnika u kojih glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana ($HbA1c > 6,5\%$ i $\leq 10\%$). Rezultati su pokazali podjednako srednje smanjenje vrijednosti $HbA1c$ u odnosu na početnu vrijednost do 52. tjedna u usporedbi s glipizidom, čime je dokazana neinferiornost (Tablica 3). U 104. tjednu prilagođena srednja promjena vrijednosti $HbA1c$ u odnosu na početnu vrijednost iznosila je $-0,32\%$ za dapagliflozin te $-0,14\%$ za glipizid. U 208. tjednu, prilagođena srednja promjena vrijednosti $HbA1c$ u odnosu na početnu vrijednost iznosila je $-0,10\%$ za dapagliflozin te $0,20\%$ za glipizid. Barem jednu epizodu hipoglikemije imao je značajno manji udio ispitanika u skupini liječenoj dapagliflozinom ($3,5\%$ tijekom 52 tjedna, $4,3\%$ tijekom 104 tjedna i $5,0\%$ tijekom 208 tjedana) nego u skupini koja je primala glipizid ($40,8\%$ tijekom 52 tjedna, 47% tijekom 104 tjedna i $50,0\%$ tijekom 208 tjedana). Udio ispitanika koji su ostali u ispitivanju u 104. i 208. tjednu je bio $56,2\%$ odnosno $39,7\%$ u skupini liječenoj dapagliflozinom i $50,0\%$ odnosno $34,6\%$ u skupini liječenoj glipizidom.

Tablica 3. Rezultati ispitivanja kontroliranog aktivnim lijekom u kojem su se uspoređivali dapagliflozin i glipizid kao dodaci metforminu nakon 52 tjedna (LOCF^a)

Parametar	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,69	7,74
Promjena od početne vrijednosti ^c	-0,52	-0,52
Razlika u odnosu na glipizid + metformin ^c (95% CI)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Tjelesna težina (kg)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	88,44	87,60
Promjena od početne vrijednosti ^c	-3,22	1,44
Razlika u odnosu na glipizid + metformin ^c (95% CI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^aLOCF: (engl. *last observation carried forward*): Prijenos zadnjih zabilježenih vrijednosti

^bRandomizirani i liječeni ispitanici kod kojih je mjerena djelotvornost pri početnoj vrijednosti i barem jednom nakon početne vrijednosti

^cSrednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

^dNeinferiornost u odnosu na glipizid + metformin

*p-vrijednost < 0,0001

Dapagliflozin kao dodatak liječenju s metforminom samim, metforminom u kombinaciji sa sitagliptinom, sulfonilurejom ili inzulinom (s ili bez dodatnih peroralnih lijekova za snižavanje razine glukoze, uključujući metformin) doveo je do statistički značajnih srednjih smanjenja

vrijednosti HbA1c u 24. tjednu u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo ($p < 0,0001$; Tablice 4, 5 i 6). Dapagliflozin u dozi od 5 mg dvaput na dan doveo je do statistički značajnih smanjenja vrijednosti HbA1c u 16. tjednu u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo ($p < 0,0001$; Tablica 4).

Smanjenja vrijednosti HbA1c primijećena u tjednu 24 održala su se u ispitivanjima lijeka kao dodatka kombiniranom liječenju. U ispitivanju lijeka kao dodatka liječenju metforminom, smanjenja vrijednosti HbA1c održala su se do tjedna 102 (prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost iznosila je -0,78% za dapagliflozin u dozi od 10 mg i 0,02% za placebo). U tjednu 48 za metformin i sitagliptin, prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost iznosila je -0,44% za dapagliflozin u dozi od 10 mg te 0,15% za placebo. U tjednu 104 za inzulin (s ili bez dodatnih lijekova za snižavanje razine glukoze, uključujući metformin), prilagođena srednja promjena smanjenja vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost iznosila je -0,71% za dapagliflozin u dozi od 10 mg te -0,06% za placebo. U tjednu 48 i 104 doza inzulina ostala je stabilna u odnosu na početnu dozu u ispitanika liječenih dapagliflozinom od 10 mg, u prosječnoj dozi od 76 IU na dan. U skupini koja je primala placebo zabilježeno je povećanje od 10,5 IU na dan u odnosu na početnu dozu (srednja prosječna doza od 84 IU na dan) u tjednu 48 odnosno 18,3 IU na dan u odnosu na početnu dozu (srednja prosječna doza od 92 IU na dan) u tjednu 104. Udio ispitanika koji su nastavili sudjelovati u ispitivanju nakon tjedna 104 iznosio je 72,4% u skupini liječenoj dapagliflozinom u dozi od 10 mg i 54,8% u skupini koja je primala placebo.

U zasebnoj analizi ispitanika koji su primali inzulin u kombinaciji s metforminom, smanjenja vrijednosti HbA1c slična onima viđenima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji su zabilježena u ispitanika koji su uz inzulin i metformin primali i dapagliflozin. U ispitanika liječenih dapagliflozinom u kombinaciji s inzulinom i metforminom promjena vrijednosti HbA1c u tjednu 24 je u odnosu na početnu vrijednost iznosila -0,93%.

Tablica 4. Rezultati placebo kontroliranih ispitivanja dapagliflozina kao dodatka u kombiniranom liječenju metforminom ili metforminom i sitagliptinom u trajanju od 24 tjedna (LOCF^a)

	Dodatak kombiniranom liječenju					
	Metformin ¹		Metformin ^{1, b}		Metformin ¹ + sitagliptin ²	
	Dapagliflozin 10 mg QD	Placebo QD	Dapagliflozin 5 mg BID	Placebo BID	Dapagliflozin 10 mg QD	Placebo QD
N^c	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Promjena od početne vrijednosti ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Razlika u odnosu na placebo ^d (95% CI)	-0,54*		-0,35*		-0,40*	
	(-0,74; -0,34)		(-0,52; -0,18)		(-0,58; -0,23)	
Ispitanici (%) koji su postigli: HbA1c < 7%						
Prilagođeno za početnu	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		

vrijednost						
Tjelesna težina (kg)						
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Promjena od početne vrijednosti ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Razlika u odnosu na placebo ^d (95% CI)	-1,97*		-1,88***		-1,87*	
	(-2,63; -1,31)		(-2,52; -1,24)		(-2,61; -1,13)	

Kratice: QD: jedanput na dan; BID: dvaput na dan

¹metformin \geq 1500 mg na dan

²sitagliptin 100 mg na dan.

³LOCF: Prijenos zadnjih zabilježenih vrijednosti (prije primjene terapije za hitnu regulaciju glikemije u ispitanika kojima je primijenjena takva terapija).

^bPlacebom kontrolirano 16-tjedno ispitivanje

^cSvi randomizirani ispitanici koji su tijekom kratkoročnog dvostruko slijepog razdoblja uzeli barem jednu dozu ispitivanog lijeka u dvostruko slijepom ispitivanju.

^dSrednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

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

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

*** Postotna promjena tjelesne težine analizirana je kao ključna sekundarna mjera ishoda ($p <$ 0,0001); apsolutna promjena tjelesne težine (u kg) analizirana je s nominalnom p-vrijednošću ($p <$ 0,0001).

Tablica 5. Rezultati placebom kontroliranog ispitivanja dapagliflozina kao dodatka u kombiniranom liječenju metforminom i sulfonilurejom u trajanju 24 tjedna

	Dodatak kombiniranom liječenju	
	Sulfonilureja + metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,08	8,24
Promjena od početne vrijednosti ^c	-0,86	-0,17
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-0,69*	
	(-0,89; -0,49)	
Ispitanici (%) koji postižu:		
HbA1c $<$ 7%		
Prilagođeno za početnu vrijednost	31,8*	11,1
Tjelesna težina (kg)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	88,57	90,07
Promjena od početne vrijednosti ^c	-2,65	-0,58
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-2,07*	
	(-2,79; -1,35)	

¹Metformin (oblici sa trenutnim ili produljenim oslobađanjem) \geq 1500 mg/dan plus maksimalna podnošljiva doza

sulfonilureje, koja mora biti najmanje pola maksimalne doze, tijekom najmanje 8 tjedana prije uključivanja u ispitivanje

^aRandomizirani i liječeni bolesnici kod kojih je mjerena djelotvornost pri početnoj vrijednosti i barem jednom nakon početne vrijednosti

^bHbA1c analiziran tijekom korištenja LRM (Longitudinalna analiza ponovljenih mjerenja).

^cSrednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

* p-vrijednost < 0,0001 u odnosu na placebo + peroralni lijek/ovi za snižavanje razine glukoze.

Tablica 6. Rezultati placebom kontroliranog ispitivanja dapagliflozina u kombinaciji s inzulinom (samim ili s peroralnim lijekovima za snižavanje razine glukoze, uključujući metformin) nakon 24 tjedna (LOCF^a)

Parametar	Dapagliflozin 10 mg + inzulin ± peroralni lijekovi za snižavanje razine glukoze ²	Placebo + inzulin ± peroralni lijekovi za snižavanje razine glukoze ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,58	8,46
Promjena od početne vrijednosti ^c	-0,90	-0,30
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Tjelesna težina (kg)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	94,63	94,21
Promjena od početne vrijednosti ^c	-1,67	0,02
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Srednja dnevna doza inzulina (IU)¹		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	77,96	73,96
Promjena od početne vrijednosti ^c	-1,16	5,08
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Ispitanici sa smanjenjem srednje dnevne doze inzulina od najmanje 10% (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Prijenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (prije ili na dan prvog povećanja doze inzulina, ako je potrebno)

^bSvi randomizirani bolesnici koji su tijekom kratkoročnog dvostruko slijepog razdoblja uzeli barem jednu dozu ispitivanog lijeka u dvostruko slijepom ispitivanju

^cSrednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost i prisutnost peroralnih lijekova za snižavanje razine glukoze

* p-vrijednost < 0,0001 u odnosu na placebo + inzulin ± peroralni lijek za snižavanje razine glukoze

** p-vrijednost < 0,05 u odnosu na placebo + inzulin ± peroralni lijek za snižavanje razine glukoze

¹Povećanje doze inzulina (uključujući kratkodjelujući, srednjedjelujući i bazalni inzulin) bilo je dopušteno samo ako su ispitanici zadovoljili unaprijed utvrđene kriterije za glukozu u plazmi natašte

²Pedeset posto ispitanika je na početku liječenja primalo inzulin; 50% ih je uz inzulin primalo 1 ili 2 peroralna lijeka za snižavanje razine glukoze: u potonjoj je skupini 80% ispitanika primalo samo metformin, 12% metformin i sulfonilureju, a ostali su primali druge peroralne lijekove za snižavanje razine glukoze.

U kombinaciji s metforminom u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

Ukupno 1236 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koja nije dovoljno dobro kontrolirana (HbA1c \geq 7,5% i \leq 12%) i koji prethodno nisu bili liječeni, sudjelovalo je u dva ispitivanja kontrolirana aktivnim lijekom u trajanju od 24 tjedna kako bi se ocjenila djelotvornost i sigurnost dapagliflozina (5 mg ili 10 mg) u kombinaciji s metforminom u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni u usporedbi s terapijom pojedinačnim komponentama.

Liječenje dapagliflozinom od 10 mg u kombinaciji s metforminom (do 2000 mg po danu) pružilo je značajno poboljšanje u HbA1c u usporedbi sa pojedinačnim komponentama (Tablica 7), i dovelo do

većeg smanjenja glukoze u plazmi natašte (u usporedbi sa pojedinačnim komponentama) i tjelesne težine (u usporedbi sa metforminom).

Tablica 7. Rezultati nakon 24 tjedna (LOCF^a) u aktivnim lijekovima kontroliranom ispitivanju kombiniranog liječenja dapagliflozinom i metforminom u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

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

^aLOCF: Prijenos zadnjih zabilježenih vrijednosti (prije primjene terapije za hitnu regulaciju glikemije u ispitanika kojima je primijenjena takva terapija)

^bSvi randomizirani ispitanici koji su tijekom kratkoročnog dvostruko slijepog razdoblja uzeli barem jednu dozu ispitivanog lijeka u dvostruko slijepom ispitivanju

^cSrednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

*p-vrijednost < 0,0001

Kombinirano liječenje s eksenatom s produljenim oslobađanjem

U dvostruko slijepom ispitivanju, kontroliranom aktivnim komparatorom u trajanju od 28 tjedana, kombinacija dapagliflozina i eksenatida s produljenim oslobađanjem (agonist GLP-1 receptora) uspoređena je sa samim dapagliflozinom i samim eksenatom s produljenim oslobađanjem u ispitanika s neodgovarajućom kontrolom glikemije kod liječenja samo metforminom (HbA1c \geq 8% i \leq 12%). Sve liječene skupine imale su smanjenje HbA1c u usporedbi sa početnom vrijednosti. Kombinirano liječenje u skupini sa dapagliflozinom od 10 mg i eksenatom s produljenim oslobađanjem pokazalo je superiorno smanjenje HbA1c od početne vrijednosti u usporedbi sa samim dapagliflozinom i samim eksenatom s produljenim oslobađanjem (Tablica 8).

Tablica 8. Rezultati 28-tjednog ispitivanja dapagliflozina i eksenatida s produljenim oslobađanjem u usporedbi sa samim dapagliflozinom i samim eksenatom s produljenim oslobađanjem, u kombinaciji s metforminom (analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja)

Parametar	Dapagliflozin 10 mg jedanput dnevno + eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg jedanput tjedno	Dapagliflozin 10 mg jedanput dnevno + placebo jedanput tjedno	Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg jedanput tjedno + placebo jedanput dnevno
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	9,29	9,25	9,26
Promjena od početne vrijednosti ^a	-1,98	-1,39	-1,60

Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačne djelatne tvari u promjeni od početne vrijednosti (95% CI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Ispitanici (%) u kojih je postignut HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Tjelesna težina (kg)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	92,13	90,87	89,12
Promjena od početne vrijednosti ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačne djelatne tvari u promjeni od početne vrijednosti (95% CI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

N = broj bolesnika, CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti

^aPrilagođena srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *Least Squares Means*) i razlika među liječenim skupinama u promjeni od početnih vrijednosti u 28. tjednu dobiveni su koristeći mješoviti model sa ponovljenim mjerenjima (engl. *mixed model with repeated measures*), uključujući liječenje, regiju, početni HbA1c stratum (< 9,0% ili ≥ 9,0%), tjedan, i interakciju liječenja po tjednima kao fiksne faktore i početnu vrijednost kao kovarijancu

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

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

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

Glukoza u plazmi natašte

Liječenje dapagliflozinom kao dodatkom liječenju metforminom samim (dapagliflozin u dozi od 10 mg jedanput na dan ili dapagliflozin u dozi od 5 mg dvaput na dan) ili liječenju metforminom u kombinaciji sa sitagliptinom, sulfonilurejom ili inzulinom dovelo je do statistički značajnih smanjenja vrijednosti glukoze u plazmi natašte (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) u usporedbi s placebom (-0,58 do 0,18 mmol/l [-10,4 do 3,3 mg/dl]) u tjednu 16 (5 mg dvaput na dan) ili tjednu 24. Ovaj je učinak primijećen u prvom tjednu liječenja, a održao se u ispitivanjima nastavljenima do tjedna 104.

Kombinirano liječenje dapagliflozinom 10 mg i eksenatidom s produljenim oslobađanjem rezultiralo je značajno povećanim smanjenjem glukoze u plazmi natašte u 28. tjednu: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), u usporedbi sa -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) za sami dapagliflozin (p < 0,001) i -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) za sami eksenatid (p < 0,001).

U posebnom ispitivanju u bolesnika sa šećernom bolešću koji su imali eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m², liječenje dapagliflozinom pokazalo je smanjenje razine glukoze u plazmi natašte u tjednu 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) u usporedbi sa -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) kod bolesnika koji su primili placebo (p = 0,001).

Vrijednosti glukoze postprandijalno

Liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg kao dodatkom sitagliptinu i metforminu dovelo je do smanjenja razine glukoze 2 sata nakon obroka, koje je zabilježeno u 24. tjednu i održalo se do tjedna 48.

Kombinirano liječenje dapagliflozinom od 10 mg i eksenatidom s produljenim oslobađanjem rezultiralo je značajno većim smanjenjem razine glukoze 2 sata nakon obroka u 28. tjednu u usporedbi s jednom i drugom djelatnom tvari zasebno.

Tjelesna težina

Dapagliflozin kao dodatak liječenju metforminu samom ili u kombinaciji sa sitagliptinom, sulfonilurejom ili inzulinom (s ili bez dodatnih lijekova za snižavanje razine glukoze, uključujući

metformin) doveo je do statistički značajnog smanjenja tjelesne težine u 24. tjednu. ($p < 0,0001$, Tablice 4, 5 i 6). Ti su se učinci održali u dugoročnim ispitivanjima. U 48. tjednu, razlika kod primjene dapagliflozina kao dodatka metforminu i sitagliptinu u usporedbi s placebom iznosila je -2,07 kg. U 102. tjednu razlika kod primjene dapagliflozina kao dodatka metforminu odnosno inzulinu u usporedbi s placebom iznosila je -2,14 kg odnosno -2,88 kg.

U ispitivanju neinferiornosti, kontroliranom aktivnim lijekom kao dodatak liječenju metforminom, dapagliflozin je u usporedbi s glipizidom doveo do statistički značajne promjene tjelesne težine od -4,65 kg u 52. tjednu ($p < 0,0001$, Tablica 3) koja je održana u 104. i 208. tjednu (-5,06 kg odnosno -4,38 kg).

Kombinacija dapagliflozina od 10 mg i eksenatida sa produljenim oslobađanjem pokazala je značajno veće smanjenje tjelesne težine u usporedbi s jednom i drugom djelatnom tvari zasebno (Tablica 8).

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

Krvni tlak

U unaprijed određenoj analizi objedinjenih podataka iz 13 placebom kontroliranih ispitivanja, liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg u tjednu 24 rezultiralo je promjenom sistoličkog krvnog tlaka u odnosu na početnu vrijednost za -3,7 mmHg, a dijastoličkog za -1,8 mmHg, dok je kod primjene placebo ta promjena iznosila -0,5 mmHg za sistolički i -0,5 mmHg za dijastolički krvni tlak. Slična smanjenja primijećena su do 104. tjedna.

Kombinirano liječenje dapagliflozinom od 10 mg i eksenatidom s produljenim oslobađanjem rezultiralo je značajno većim smanjenjem sistoličkog krvnog tlaka u 28. tjednu (-4,3 mmHg) u usporedbi sa samim dapagliflozinom (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) i sa samim eksenatidom s produljenim oslobađanjem (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

U dva 12-tjedna, placebom kontrolirana ispitivanja ukupno su 1062 bolesnika s nedovoljno dobro reguliranom šećernom bolešću tipa 2 i hipertenzijom (unatoč postojećoj stabilnoj terapiji ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzinskih receptora u jednom ispitivanju, odnosno ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzinskih receptora uz još jedan dodatni antihipertenziv u drugom ispitivanju) liječena dapagliflozinom u dozi od 10 mg ili placebom. U 12. tjednu u oba ispitivanja, dapagliflozin u dozi od 10 mg plus uobičajena antidijabetička terapija doveli su do poboljšanja vrijednosti HbA1c za prosječno 3,1 te snizili za placebo korigiran sistolički krvni tlak za prosječno 4,3 mmHg.

U posebnom ispitivanju u bolesnika sa šećernom bolešću koji su imali $eGFR \geq 45$ do < 60 ml/min/1,73 m², liječenje dapagliflozinom pokazalo je smanjenje krvnog tlaka u sjedećem položaju u tjednu 24: -4,8 mmHg u usporedbi sa -1,7 mmHg kod bolesnika koji su primili placebo ($p < 0,05$).

Bolesnici s početnom vrijednošću HbA1c $\geq 9\%$

U unaprijed određenoj analizi ispitanika s početnom vrijednošću HbA1c $\geq 9\%$ liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg dovelo je do statistički značajnih smanjenja vrijednosti HbA1c u tjednu 24 kad je lijek primijenjen kao dodatak liječenju metforminom (prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost: -1,32% za dapagliflozin i -0,53% za placebo).

Regulacija glikemije u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije KBB stadija 3A ($eGFR \geq 45$ do < 60 ml/min/1,73 m²)

Djelotvornost dapagliflozina ispitana je u posebnom ispitivanju u bolesnika sa šećernom bolešću koji su imali eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m² s nedovoljnom regulacijom glikemije uz standardnu terapiju. Liječenje s dapagliflozinom dovelo je do smanjenja razine HbA1c i tjelesne težine u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (Tablica 9).

Tablica 9: Rezultati nakon 24. tjedna u placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika sa šećernom bolešću koji su imali eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,35	8,03
Promjena od početne vrijednosti ^b	-0,37	-0,03
Razlika u odnosu na placebo ^b	-0,34*	
(95% Interval pouzdanosti [CI])	(-0,53; -0,15)	
Tjelesna težina (kg)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	92,51	88,30
Postotak promjene od početne vrijednosti ^c	-3,42	-2,02
Razlika u postotku promjene u odnosu na placebo ^c	-1,43*	
(95% Interval pouzdanosti [CI])	(-2,15; -0,69)	

^aMetformin ili metforminklorid bili su dio uobičajene terapije u 69,4% odnosno 64,0% bolesnika u skupini liječenoj dapagliflozinom odnosno skupini koja je primala placebo

^bSrednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

^cIzvedeno iz vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata prilagođene za početnu vrijednost

* p < 0,001

Kardiovaskularni i bubrežni ishodi

Ispitivanje DECLARE (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) bilo je međunarodno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno kako bi se utvrdio učinak dapagliflozina u usporedbi s placebom na kardiovaskularne ishode kada se primjenjuju kao dodatak trenutnoj osnovnoj terapiji. Svi su bolesnici imali šećernu bolest tipa 2 i najmanje dva dodatna faktora kardiovaskularnog rizika (dob ≥ 55 godina kod muškaraca ili ≥ 60 godina kod žena te jedan ili više od sljedećih faktora: dislipidemija, hipertenzija ili trenutna konzumacija duhana) ili utvrđenu kardiovaskularnu bolest.

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

Srednja vrijednost dobi ispitivane populacije iznosila je 63,9 godina, a 37,4% bolesnika bilo je ženskog spola. Ukupno je 22,4% bolesnika imalo šećernu bolest ≤ 5 godina, a srednje trajanje šećerne bolesti bilo je 11,9 godina. Srednja vrijednost HbA1c iznosila je 8,3%, a srednja vrijednost ITM-a 32,1 kg/m².

Na početku ispitivanja 10,0% bolesnika imalo je zatajenje srca u anamnezi. Srednja vrijednost eGFR-a iznosila je 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4% bolesnika imalo je eGFR < 60 ml/min/1,73 m², a njih 30,3% imalo je mikroalbuminuriju ili makroalbuminuriju (omjer albumina i kreatinina u mokraći ≥ 30 i ≤ 300 mg/g odnosno > 300 mg/g).

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

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

srca ili smrti zbog kardiovaskularnog uzroka. Sekundarne mjere ishoda bile su objedinjena mjera bubrežnih ishoda i smrt zbog bilo kojeg uzroka.

Veliki kardiovaskularni štetni događaji

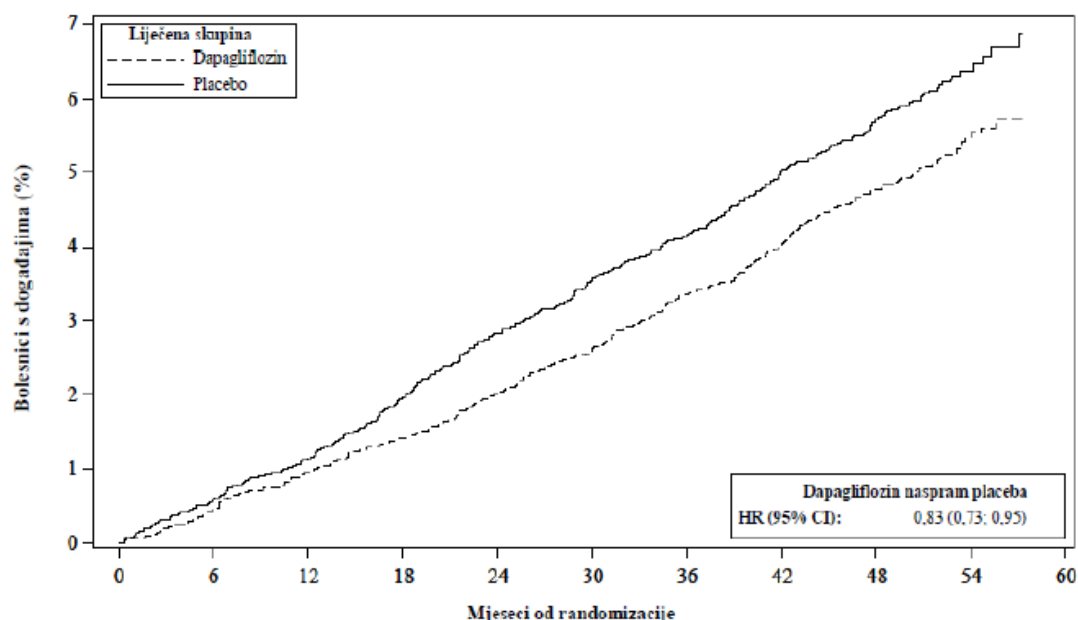
Dapagliflozin u dozi od 10 mg pokazao se neinferiornim placebo s obzirom na objedinjenu mjeru ishoda koja je uključivala smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda ili ishemijski moždani udar (jednostrani $p < 0,001$).

Zatajenje srca ili smrt zbog kardiovaskularnog uzroka

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

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

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



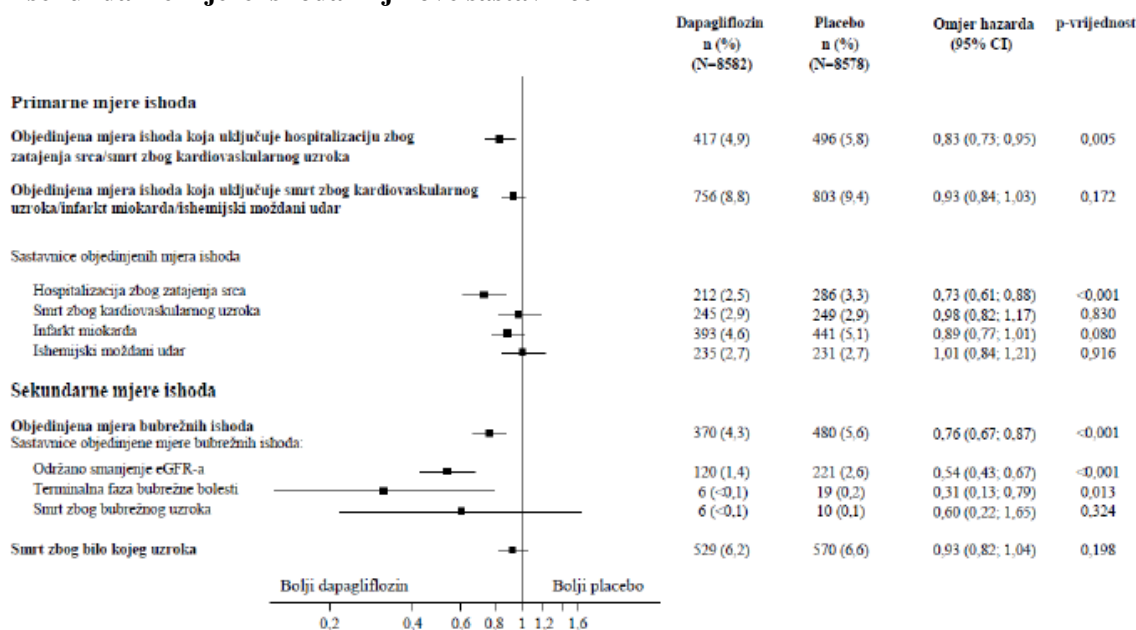
Bolesnici pod rizikom

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

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

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

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



Objedinjena mjera bubrežnih ishoda definira se kao: održano potvrđeno smanjenje eGFR-a za $\geq 40\%$ do vrijednosti eGFR-a < 60 ml/min/1,73 m² i/ili završni stadij bubrežne bolesti (dijaliza ≥ 90 dana ili presađivanje bubrega, održan potvrđen eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) i/ili smrt zbog bubrežnog ili kardiovaskularnog uzroka.

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

CI = interval pouzdanosti.

Nefropatija

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

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

Osim toga, dapagliflozin je smanjio stopu novog nastupa održane albuminurije (omjer hazarda: 0,79 [95% CI: 0,72; 0,87]) te povećao stopu povlačenja makroalbuminurije (omjer hazarda: 1,82 [95% CI: 1,51; 2,20]) u usporedbi s placebom.

Metformin

U prospektivnom randomiziranom ispitivanju (UKPDS) utvrđeni su dugoročni povoljni učinci intenzivne regulacije glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Analiza rezultata u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom nakon neuspjele regulacije glikemije samo dijetom pokazala je sljedeće:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije povezane sa šećernom bolešću u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja na 1000 bolesnik-godina) u odnosu na skupinu bolesnika u kojih je glikemija bila regulirana samo dijetom (43,3 događaja na 1000 bolesnik-godina), $p=0,0023$, i u odnosu na objedinjene podatke iz skupina koje su uzimale samo sulfonilureju ili primale samo inzulin (40,1 događaja na 1000 bolesnik-godina), $p=0,0034$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje smrtnosti povezane sa šećernom bolešću:

- metformin: 7,5 događaja na 1000 bolesnik-godina; skupina bolesnika u kojih je glikemija regulirana samo dijetom: 12,7 događaja na 1000 bolesnik-godina, $p=0,017$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: 13,5 događaja na 1000 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali metformin naspram 20,6 događaja na 1000 bolesnik-godina u skupini bolesnika u kojih je glikemija regulirana samo dijetom ($p=0,011$), odnosno 18,9 događaja na 1000 bolesnik-godina za objedinjene podatke iz skupina koje su uzimale samo sulfonilureju ili primale samo inzulin ($p=0,021$);
 - značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin: 11 događaja na 1000 bolesnik-godina, skupina bolesnika u kojih je glikemija regulirana samo dijetom: 18 događaja na 1000 bolesnik-godina ($p=0,01$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja dapagliflozina/metformina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju šećerne bolesti tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. kombinirane tablete smatraju se bioekvivalentnima istodobnoj primjeni odgovarajućih doza dapagliflozina i metforminklorida primijenjenih zajedno u zasebnim tabletama.

Farmakokinetika dapagliflozina u dozi od 5 mg dvaput na dan i dapagliflozina u dozi od 10 mg jedanput na dan uspoređena je u zdravih ispitanika. Kod primjene dapagliflozina u dozi od 5 mg dvaput na dan ukupna izloženost lijeku (AUC_{ss}) tijekom razdoblja od 24 sata bila je slična onoj kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg jedanput na dan. Kao što je i očekivano, kod primjene dapagliflozina u dozi od 5 mg dvaput na dan u usporedbi s dozom od 10 mg jedanput na dan primijećeno je smanjenje vršnih koncentracija dapagliflozina u plazmi (C_{max}) te povećanje najnižih koncentracija dapagliflozina u plazmi (C_{min}).

Interakcija s hranom

Primjena ovog lijeka nakon punomasnog obroka u usporedbi s primjenom natašte u zdravih dobrovoljaca dovela je do jednake razine izloženosti i dapagliflozinu i metforminu. Obrok je odgodio postizanje vršnih koncentracija za 1 do 2 sata te smanjio maksimalne koncentracije dapagliflozina u plazmi za 29%, a metformina za 17%. Ove se promjene ne smatraju klinički značajnima.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika u pedijatrijskoj populaciji nije ispitana.

Sljedeće tvrdnje odražavaju farmakokinetička svojstva pojedinačnih djelatnih tvari ovog lijeka.

Dapagliflozin

Apsorpcija

Dapagliflozin se nakon peroralne primjene brzo i dobro apsorbirao. Maksimalne koncentracije dapagliflozina u plazmi (C_{max}) su obično bile dosegnute unutar 2 sata nakon primjene natašte. Geometrijske srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{τ} dapagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doza dapagliflozina od 10 mg jedanput na dan iznosile su 158 ng/ml, odnosno 628 ng h/ml. Apsolutna bioraspoloživost dapagliflozina nakon peroralne primjene doze od 10 mg iznosi 78%.

Distribucija

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

Biotransformacija

Dapagliflozin se u velikoj mjeri metabolizira, pri čemu se prvenstveno stvara dapagliflozin 3-O-glukuronid, koji je neaktivan metabolit. Dapagliflozin 3-O-glukuronid i drugi metaboliti ne pridonose snižavanju razine glukoze. U stvaranju dapagliflozin 3-O-glukuronida posreduje UGT1A9, enzim prisutan u jetri i bubrezima. Metabolizmom posredovanim CYP izoenzimima odvija se mali dio klirensa u ljudi.

Eliminacija

Nakon jedne peroralne doze dapagliflozina od 10 mg u zdravih ispitanika srednji terminalni poluvijek ($t_{1/2}$) dapagliflozina u plazmi iznosio je 12,9 sati. Srednji ukupni sistemski klirens dapagliflozina nakon intravenske primjene iznosio je 207 ml/min. Dapagliflozin i srodni metaboliti prvenstveno se eliminiraju mokraćom, od čega manje od 2% kao dapagliflozin u neizmijenjenu obliku. Nakon primjene [^{14}C] dapagliflozina u dozi od 50 mg pronađeno je 96% lijeka, od čega 75% u mokraći i 21% u fecesu. U fecesu je približno 15% doze izlučeno u obliku ishodišnog spoja.

Linearnost

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

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

U stanju dinamičke ravnoteže (20 mg dapagliflozina jedanput na dan tijekom 7 dana) u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrežne funkcije (određeno klirensom ioheksola iz plazme) prosječna sustavna izloženost dapagliflozinu bila je 32%, 60% odnosno 87% viša nego u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom bubrežnom funkcijom. Izlučivanje glukoze u mokraću tijekom 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže uvelike je ovisilo o bubrežnoj funkciji pa se tako u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom bubrežnom funkcijom izlučilo 85 g glukoze na dan, u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega 52 g glukoze na dan, u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega 18 g glukoze na dan, a u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i teškim oštećenjem bubrežne funkcije 11 g glukoze na dan. Učinak hemodijalize na izloženost dapagliflozinu nije poznat.

Oštećenje jetrene funkcije

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

Starije osobe (≥ 65 godina)

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

Spol

Procijenjeno je da je srednja vrijednost AUC_{ss} dapagliflozina u žena približno 22% veća nego u muškaraca.

Rasa

Nije bilo klinički značajnih razlika u sustavnoj izloženosti između bijelaca, crnaca i ispitanika azijskog podrijetla.

Tjelesna težina

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

Pedijatrijska populacija

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

Metformin

Apsorpcija

Nakon primjene peroralne doze metformina, t_{max} se postiže za 2,5 h. Apsolutna bioraspoloživost tablete metformina od 500 mg ili 850 mg iznosi približno 50-60% u zdravih osoba. Nakon primjene peroralne doze neapsorbirani dio pronađen u fecesu iznosio je 20-30%.

Nakon peroralne primjene apsorpcija metformina je nepotpuna jer dolazi do zasićenja. Pretpostavlja se da farmakokinetika apsorpcije metformina nije linearna. Pri uobičajenim dozama i režimima primjene metformina koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi postižu se unutar 24-48 sati i obično su niže od 1 µg/ml. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima vršne vrijednosti metformina u plazmi (C_{max}) nisu čak ni pri najvišim dozama prelazile vrijednost od 5 µg/ml.

Distribucija

Vežanje za proteine u plazmi je zanemarivo. Metformin se raspođjeljuje u eritrocite. Vršna koncentracija u krvi niža je nego u plazmi, a postiže se gotovo istodobno. Eritrociti su vrlo vjerojatno sekundarni prostor raspodjele. Srednji volumen distribucije (Vd) kretao se između 63 l i 276 l.

Biotransformacija

Metformin se izlučuje mokraćom u neizmijenjenom obliku. U ljudi nisu pronađeni njegovi metaboliti.

Eliminacija

Bubrežni klirens metformina iznosi > 400 ml/min, što ukazuje na to da se metformin eliminira glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon peroralne doze prividno terminalno poluvrijeme eliminacije iznosi približno 6,5 sati.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (određuje se na temelju izmjerene klirensa kreatinina), poluvijek metformina u plazmi je produljen, a bubrežni klirens smanjen u skladu sa smanjenim klirensom kreatinina, što dovodi do povišenih razina metformina u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Istodobna primjena dapagliflozina i metformina

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

Sljedeće tvrdnje odražavaju nekliničke podatke o sigurnosti primjene pojedinačnih djelatnih tvari lijeka Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d.

Dapagliflozin

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

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Izravna primjena dapagliflozina u mladim štakora koji su nedavno prestali sisati te neizravno izlaganje u kasnom stadiju graviditeta (vremenska razdoblja koja odgovaraju drugom i trećem tromjesečju trudnoće što se tiče sazrijevanja bubrega u ljudi) i tijekom laktacije povezuju se s povećanom incidencijom i/ili težinom proširenja bubrežne nakapnice i tubula u mladunčadi.

Kad je dapagliflozin u istraživanjima juvenilne toksičnosti u štakora primjenjivan izravno od 21. do 90. dana nakon okota, kod svih je doza prijavljeno proširenje bubrežne nakapnice i tubula; izloženost mladunčadi pri najnižoj ispitivanoj dozi bila je ≥ 15 puta veća od izloženosti kod maksimalne preporučene doze u ljudi. Ti nalazi su povezani s o dozi ovisnom porastu težine bubrega i makroskopskim povećanjem bubrega koji su primijećeni kod svih doza. Proširenje bubrežne nakapnice i tubula primijećeno u mladim životinja nije se u potpunosti povuklo u razdoblju oporavka u trajanju od približno mjesec dana.

U zasebnom su istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja ženke štakora primale lijek od 6. dana gestacije do 21. dana nakon okota, dok je mladunčad neizravno bila izložena lijeku *in utero* i tijekom laktacije (Da bi se procijenila izloženost dapagliflozinu u mlijeku i u mladunčadi provedeno je satelitsko istraživanje.). Povećana incidencija ili težina proširenja bubrežne nakapnice primijećena je u odraslom potomstvu liječenih ženki, ali samo kod najviše ispitivane doze (povezana izloženost dapagliflozinu u majki bila je 1415 puta viša, a u mladunčadi 137 puta viša od izloženosti u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze). Dodatna razvojna toksičnost bila je ograničena na smanjenje tjelesne težine mladunčadi povezano s dozom, a primijećena je samo kod doza ≥ 15 mg/kg na dan (što je povezano s izloženošću u mladunčadi ≥ 29 većom od izloženosti u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze). Toksičnost za majku primijećena je samo kod najviše ispitivane doze, a bila je ograničena na prolazna smanjenja tjelesne težine i unosa hrane pri toj dozi. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za razvojnu toksičnost, najniža ispitivana doza, povezana je sa sustavnom izloženošću majke koja je približno 19 puta veća od izloženosti u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze.

U dodatnim istraživanjima embriofetalnog razvoja u štakora i kunića dapagliflozin je primijenjen u intervalima koji odgovaraju glavnim razdobljima organogeneze svake vrste. U kunića ni kod jedne ispitivane doze nisu primijećeni toksičnost za majku niti razvojna toksičnost; najviša ispitivana doza povezana je sa sustavnom izloženošću približno 191 puta većom od one kod maksimalne preporučene doze u ljudi. U štakora dapagliflozin nije bio ni embrioletalan ni teratogen pri izloženosti do 1441 puta većoj od one kod maksimalne preporučene doze u ljudi.

Metformin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

kopovidon
karmelozanatrij, umrežena
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)
kalcijev karbonat
makrogol
talk

željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172) – samo za 5 mg/850 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PVDC/PVC//Al) u kutiji koja sadrži 14, 28, 56 ili 196 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. 5 mg/850 mg filmom obložene tablete: HR-H-577917168
Dapagliflozin/metforminklorid Krka d.d. 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete: HR-H-560768495

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

22. kolovoza 2025. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.05.2026.