SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fivotta 5 mg filmom obalené tablety
Fivotta 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Fivotta 5 mg filmom obalené tablety
Jedna tableta obsahuje monohydrát dapagliflozín-propylénglykolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu.

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna 5 mg tableta obsahuje 25 mg laktózy.

Fivotta 10 mg filmom obalené tablety
Jedna tableta obsahuje monohydrát dapagliflozín-propylénglykolu, čo zodpovedá 10 mg dapagliflozínu.

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Fivotta 5 mg filmom obalené tablety
Žlté, bikonvexné, okrúhle, filmom obalené tablety s priemerom približne 7 mm, s vyrytým „H2“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Fivotta 10 mg filmom obalené tablety
Svetložlté, bikonvexné, filmom obalené tablety v tvare kosoštvorca so vzdialenosťou približne 7,5 mm medzi rovnobežnými bočnými stranami, s vyrytým „H3“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diabetes mellitus 2. typu

Fivotta je indikovaná dospelým a deťom vo veku od 10 rokov na liečbu nedostatočne kontrolovaného diabetu mellitus 2. typu ako doplnková liečba k diéte a pohybovej aktivite
- ako monoterapia, keď sa užívanie metformínu kvôli neznášanlivosti považuje za nevhodné.
- ako doplnok k iným liekom na liečbu diabetu mellitus 2. typu.

Výsledky štúdií s ohľadom na kombináciu terapií, účinky na kontrolu glykémie, kardiovaskulárne a renálne udalosti a skúmané populácie, pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1.

Srdcové zlyhávanie

Fivotta je indikovaná dospelým pacientom na liečbu symptomatického chronického srdcového zlyhávania.

Chronické ochorenie obličiek

Fivotta je indikovaná dospelým pacientom na liečbu chronického ochorenia obličiek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Diabetes mellitus 2. typu
Odporúčaná dávka je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne.
Ak sa dapagliflozín používa v kombinácii s inzulínom alebo liečivami stimulujúcimi sekréciu inzulínu, ako je derivát sulfonylmočoviny, môže sa zvážiť nižšia dávka inzulínu alebo liečiv stimulujúcich sekréciu inzulínu na zníženie rizika hypoglykémie (pozri časti 4.5 a 4.8).

Srdcové zlyhávanie
Odporúčaná dávka je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne.

Chronické ochorenie obličiek
Odporúčaná dávka je 10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek
Na základe funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Vzhľadom na obmedzené skúsenosti sa neodporúča začať liečbu dapagliflozínom u pacientov s GFR < 25 ml/min.

U pacientov s diabetom mellitus 2. typu je hypoglykemická účinnosť dapagliflozínu znížená, ak je rýchlosť glomerulárnej filtrácie (*glomerular filtration rate*, GFR) < 45 ml/min a pravdepodobne chýba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Ak GFR klesne pod 45 ml/min, u pacientov s diabetom mellitus 2. typu sa v prípade potreby dodatočnej kontroly glykémie má preto zvážiť ďalšia hypoglykemická liečba (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatočná dávka 5 mg. Pokiaľ sa dávka dobre toleruje, môže byť zvýšená na 10 mg (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 rokov)
Nie je odporúčaná žiadna úprava dávky v závislosti od veku.

Pediatrická populácia

Na liečbu diabetu mellitus 2. typu u detí vo veku od 10 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 5.1 a 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje u detí vo veku menej ako 10 rokov.

Bezpečnosť a účinnosť dapagliflozínu v liečbe srdcového zlyhávania alebo v liečbe chronického ochorenia obličiek u detí vo veku < 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Fivotta sa môže užívať perorálne jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla kedykoľvek počas dňa. Tablety sa majú prehltnúť celé.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Dapagliflozín sa nemá používať u pacientov s diabetom mellitus 1. typu (pozri „Diabetická ketoacidóza“ v časti 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na obmedzené skúsenosti sa neodporúča začať liečbu dapagliflozínom u pacientov s GFR < 25 ml/min.

Hypoglykemická účinnosť dapagliflozínu závisí od funkcie obličiek a účinnosť je znížená u pacientov s GFR < 45 ml/min a pravdepodobne chýba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 5.1 a 5.2).

V jednej štúdii u pacientov s diabetom mellitus 2. typu so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min) mal vyšší podiel pacientov liečených dapagliflozínom v porovnaní s placebom nežiaduce reakcie ako zvýšené hladiny kreatinínu, fosforu, parathormónu (*parathyroid hormone*, PTH) a hypotenzia.

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti u pacientov s poruchou funkcie pečene z klinických štúdií. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je zvýšená expozícia dapagliflozínu (pozri časti 4.2 a 5.2).

Použitie u pacientov s rizikom deplécie objemu a/alebo hypotenziou

Vzhľadom na mechanizmus účinku, dapagliflozín zvyšuje diurézu, ktorá môže viesť k miernemu poklesu krvného tlaku pozorovanému v klinických štúdiách (pozri časť 5.1). Toto môže byť výraznejšie u pacientov s veľmi vysokou koncentráciou glukózy v krvi.

Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých by dapagliflozínom indukovaný pokles krvného tlaku mohol predstavovať riziko, ako sú pacienti na antihypertenznej liečbe s anamnézou hypotenzie alebo starší pacienti.

V prípade pridružených stavov, ktoré môžu viesť k deplécii objemu (napr. gastrointestinálne ochorenie), sa odporúča dôkladne sledovať stav objemu (napr. fyzikálne vyšetrenie, meranie krvného tlaku, laboratórne testy vrátane hematokritu a elektrolytov). U pacientov, u ktorých sa vyvinie deplécia objemu, sa odporúča dočasné prerušenie liečby dapagliflozínom, pokiaľ sa neupraví deplécia (pozri časť 4.8).

Diabetická ketoacidóza

U pacientov liečených inhibítormi kotransportéra sodíka/glukózy 2 (*sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2), vrátane dapagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (*diabetic ketoacidosis*, DKA) vrátane život ohrozujúcich a fatálnych prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav

tohto stavu atypický len s mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, menej ako 14 mmol/l (250 mg/dl).

Riziko výskytu diabetickej ketoacidózy sa musí zvážiť v prípade nešpecifických symptómov, ako sú nauzea, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, neobvyklá únava alebo ospalosť. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, pacienti majú byť okamžite vyšetrení na ketoacidózu, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi.

U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba dapagliflozínom okamžite ukončiť.

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. U týchto pacientov sa odporúča sledovať hladinu ketónov. Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi namiesto moču. Liečba dapagliflozínom sa môže opäť začať, ak je hladina ketónov normálna a zdravotný stav pacienta je stabilizovaný.

Pred začatím liečby dapagliflozínom sa majú zvážiť faktory v anamnéze pacienta, ktoré by ho mohli predisponovať ku ketoacidóze.

Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou beta-buniek (napr. pacienti s diabetom 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu alebo s latentným autoimunitným diabetom u dospelých (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*, LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacientov so stavmi vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo závažnej dehydratácii, pacientov, u ktorých sú dávky inzulínu znížené a pacientov so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného požívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú inhibítory SGLT2 používať s opatrnosťou.

Obnovenie liečby inhibítorom SGLT2 u pacientov s anamnézou DKA prítomnou počas liečby inhibítorom SGLT2 sa neodporúča, pokiaľ nebol identifikovaný a odstránený iný jednoznačný spúšťací faktor. V štúdiách s diabetom mellitus 1. typu s dapagliflozínom bola DKA hlásená s častou frekvenciou. Dapagliflozín sa nemá používať na liečbu pacientov s diabetom 1. typu.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov a pacientok užívajúcich inhibítory SGLT2 boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy perinea (známej tiež ako Fournierova gangréna) (pozri časť 4.8). Ide o zriedkavú, ale závažnú a potenciálne život ohrozujúcu udalosť, ktorá vyžaduje urgentný chirurgický zákrok a antibiotickú liečbu.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, erytém alebo opuch v oblasti genitálií alebo perinea spolu s horúčkou alebo malátnosťou. Lekár si má byť vedomý, že nekrotizujúcej fasciitíde môže predchádzať urogenitálna infekcia alebo perineálny absces. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu sa má podávanie Fivotty ukončiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

Infekcie močových ciest

Vylučovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest; preto sa má počas liečby pyelonefritídy alebo urosepsy zvážiť dočasné prerušenie liečby dapagliflozínom.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Starší pacienti môžu mať zvýšené riziko vzniku deplécie objemu a je u nich väčšia pravdepodobnosť, že budú liečení diuretikami.

U starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť, že majú poruchu funkcie obličiek a/alebo sú liečení antihypertenzívnymi liekmi, ktoré môžu spôsobiť zmeny renálnych funkcií, ako sú inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (*angiotensin converting enzyme inhibitors*, ACE-I) a blokátory receptorov typu 1 pre angiotenzín II (*angiotensin II type 1 receptor blockers*, ARB). Na starších pacientov sa vzťahujú tie isté odporúčania s ohľadom na funkciu obličiek ako na ostatných pacientov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Srdcové zlyhávanie

Skúsenosti s dapagliflozínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy IV podľa klasifikácie NYHA sú obmedzené.

Infiltratívna kardiomyopatia

Pacienti s infiltratívnou kardiomyopatiou sa neskúmali.

Chronické ochorenie obličiek

K dispozícii nie sú žiadne skúsenosti s dapagliflozínom v liečbe chronického ochorenia obličiek u pacientov bez diabetu, ktorí nemajú albuminúriu. Pre pacientov s albuminúriou môže byť prospešnejšia liečba dapagliflozínom.

Zvýšený hematokrit

Pri liečbe dapagliflozínom sa pozoroval zvýšený hematokrit (pozri časť 4.8). Pacienti s výrazným zvýšením hematokritu sa majú sledovať a vyšetriť na základné hematologické ochorenie.

Amputácie dolných končatín

V dlhodobých klinických štúdiách diabetu mellitus 2. typu s inhibítormi SGLT2 sa pozoroval zvýšený počet prípadov amputácie dolných končatín (hlavne prstov). Nie je známe, či ide o skupinový účinok. Je dôležité odporučiť pacientom s diabetom pravidelnú preventívnu starostlivosť o chodidlá.

Laboratórne vyšetrenie moču

Vzhľadom na mechanizmus účinku budú mať pacienti užívajúci Fivottu pozitívny test na glukózu v moči.

Laktóza

Tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká
Dapagliflozín môže zosilniť diuretický účinok tiazidov a slučkových diuretík a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie (pozri časť 4.4).

Inzulín a liečivá stimulujúce sekréciu inzulínu
Inzulín a liečivá stimulujúce sekréciu inzulínu, ako sú deriváty sulfonylmočoviny, spôsobujú hypoglykémiu. Preto sa môže vyžadovať nižšia dávka inzulínu alebo liečiv stimulujúcich sekréciu inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie pri použití v kombinácii s dapagliflozínom u pacientov s diabetom mellitus 2. typu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakcie

Dapagliflozín sa metabolizuje hlavne konjugáciou na glukuronid sprostredkovanou UDP-glukuronozyltransferázou 1A9 (UGT1A9).

V *in vitro* štúdiách dapagliflozín neinhiboval ani cytochróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani neindukoval CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by dapagliflozín menil metabolický klírens súbežne podávaných liekov, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami.

Účinok iných liekov na dapagliflozín

Interakčné štúdie vykonané u zdravých osôb, väčšinou s jednorazovým režimom dávkovania, naznačujú, že farmakokinetika dapagliflozínu sa nemení metformínom, pioglitazónom, sitagliptínom, glimepiridom, voglibózou, hydrochlórtiazidom, bumetanidom, valsartanom alebo simvastatínom.

Po súbežnom podaní dapagliflozínu s rifampicínom (induktor rôznych aktívnych transportérov a enzýmov metabolizujúcich liečivá) sa pozorovalo 22 % zníženie systémovej expozície dapagliflozínu (AUC), ale bez klinicky významného účinku na 24-hodinové vylučovanie glukózy močom. Úprava dávky sa neodporúča. Klinicky významný účinok s inými induktormi (napr. karbamazepín, fenytoín, fenobarbital) sa neočakáva.

Po súbežnom podávaní dapagliflozínu s kyselinou mefenámovou (inhibítor UGT1A9) sa pozorovalo 55 % zvýšenie systémovej expozície dapagliflozínu, ale bez klinicky významného účinku na 24-hodinové vylučovanie glukózy močom. Úprava dávkovania sa neodporúča.

Účinok dapagliflozínu na iné lieky

Dapagliflozín môže zvýšiť vylučovanie lítia obličkami a hladiny lítia v krvi môžu byť znížené. Sérová koncentrácia lítia sa má po začatí liečby dapagliflozínom a po zmenách dávky sledovať častejšie. Pacient má byť odkázaný k lekárovi, ktorý mu predpisuje lítium, aby sledoval koncentráciu lítia v sére.

V interakčných štúdiách vykonaných u zdravých osôb, väčšinou s jednorazovým režimom dávkovania, dapagliflozín nezmenil farmakokinetiku metformínu, pioglitazónu, sitagliptínu, glimepiridu, hydrochlórtiazidu, bumetanidu, valsartanu, digoxínu (substrát P-gp) alebo warfarínu (S-warfarínu, substrátu CYP2C9), ani antikoagulačné vlastnosti warfarínu stanovené medzinárodným normalizovaným pomerom (*International Normalized Ratio*, INR). Kombinácia jednorazovej 20 mg dávky dapagliflozínu a simvastatínu (substrátu CYP3A4) spôsobila 19 % zvýšenie AUC simvastatínu a 31 % zvýšenie AUC kyseliny simvastatínovej. Zvýšenia expozícií simvastatínu a kyseliny simvastatínovej sa nepovažujú za klinicky významné.

Interferencia s testom s 1,5-anhydroglucitolom (1,5-AG)

Monitorovanie glykemickej kontroly testom s 1,5-AG sa neodporúča, pretože merania 1,5-AG sú nespoľahlivé pri hodnotení glykemickej kontroly u pacientov užívajúcich inhibítory SGLT2. Na monitorovanie glykemickej kontroly sa odporúča použiť alternatívne metódy.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití dapagliflozínu u gravidných žien. Štúdie na potkanoch preukázali toxicitu na vývin obličiek v období, ktoré sa zhoduje s druhým a tretím trimestrom gravidity u ľudí (pozri časť 5.3). Preto sa použitie dapagliflozínu počas druhého a tretieho trimestra gravidity neodporúča.

Ak sa zistí gravidita, liečba dapagliflozínom sa má ukončiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dapagliflozín a/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie dapagliflozínu/metabolitov do mlieka, ako aj farmakologicky sprostredkované účinky u dojčených potomkov (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dapagliflozín sa nemá užívať počas laktácie.

Fertilita

Účinok dapagliflozínu na fertilitu u ľudí sa neskúmal. U samcov a samíc potkanov dapagliflozín v žiadnych testovaných dávkach nepreukázal účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fivotta nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení na riziko hypoglykémie pri užívaní dapagliflozínu v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny alebo inzulínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Diabetes mellitus 2. typu
V klinických štúdiách diabetu mellitus 2. typu bolo viac ako 15 000 pacientov liečených dapagliflozínom.

Primárne hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti sa vykonalo v súhrnnej vopred špecifikovanej analýze 13 krátkodobých (do 24 týždňov) placebom kontrolovaných štúdií s 2 360 osobami liečenými 10 mg dapagliflozínu a s 2 295 osobami dostávajúcimi placebo.

V štúdii s dapagliflozínom sledujúcej kardiovaskulárne účinky pri liečbe diabetu mellitus 2. typu (štúdia DECLARE, pozri časť 5.1) dostávalo 8 574 pacientov 10 mg dapagliflozínu a 8 569 pacientov dostávalo placebo s mediánom času expozície 48 mesiacov. Celková expozícia dapagliflozínu bola 30 623 pacientorokov.
Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami vo všetkých klinických štúdiách boli genitálne infekcie.

Srdcové zlyhávanie
V štúdii s dapagliflozínom sledujúcej kardiovaskulárne účinky liečby u pacientov so srdcovým zlyhávaním so zníženou ejekčnou frakciou (štúdia DAPA-HF) bolo 2 368 pacientov liečených 10 mg dapagliflozínu a 2 368 pacientov dostávalo placebo s mediánom času expozície 18 mesiacov. Populácia pacientov zahŕňala pacientov s diabetom mellitus 2. typu a pacientov bez diabetu, a pacientov s eGFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m^2. V štúdii s dapagliflozínom sledujúcej kardiovaskulárne účinky liečby u pacientov so srdcovým zlyhávaním s ejekčnou frakciou ľavej komory > 40 % (štúdia DELIVER) bolo 3 126 pacientov liečených 10 mg dapagliflozínu a 3 127 pacientov dostávalo placebo s mediánom času expozície 27 mesiacov. Populácia pacientov zahŕňala pacientov s diabetom mellitus 2. typu a pacientov bez diabetu a pacientov s eGFR $\geq$ 25 ml/min/1,73 m^2.

Celkový bezpečnostný profil dapagliflozínu u pacientov so srdcovým zlyhávaním bol v súlade so známym bezpečnostným profilom dapagliflozínu.

Chronické ochorenie obličiek
V štúdii s dapagliflozínom sledujúcej renálne účinky liečby u pacientov s chronickým ochorením obličiek (štúdia DAPA-CKD) bolo 2 149 pacientov liečených 10 mg dapagliflozínu a 2 149 pacientov dostávalo placebo s mediánom času expozície 27 mesiacov. Populácia pacientov zahŕňala pacientov s diabetom mellitus 2. typu a pacientov bez diabetu, s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 a albuminúriou (pomer albumínu/kreatinínu v moči [*urine albumin creatinine ratio*, UACR] ≥ 200 a ≤ 5 000 mg/g). V liečbe sa pokračovalo, ak eGFR poklesla k hladinám pod 25 ml/min/1,73 m^2.

Celkový bezpečnostný profil dapagliflozínu u pacientov s chronickým ochorením obličiek bol v súlade so známym bezpečnostným profilom dapagliflozínu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nasledujúce nežiaduce účinky boli zistené v placebom kontrolovaných klinických štúdiách a v sledovaní po uvedení lieku na trh. Pre žiadnu sa nezistila súvislosť s dávkou. Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie a tried orgánových systémov (*system organ class*, SOC). Kategórie frekvencií sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1. Nežiaduce účinky v placebom kontrolovaných klinických štúdiách[a] a zo skúseností po uvedení lieku na trh

Triedy orgánových systémov	**Veľmi časté**	**Časté**[*]	**Menej časté**[**]	**Zriedkavé**	**Veľmi zriedkavé**
Infekcie a nákazy		Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie[*,b,c] Infekcia močových ciest[*,b,d]	Plesňová infekcia[**]		Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)[b,i]
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia (pri použití s derivátom sulfonylmočoviny alebo inzulínom)[b]		Deplécia objemu[b,e] Smäd[**]	Diabetická ketoacidóza (pri diabete mellitus 2. typu)[b,i,k]	
Poruchy nervového systému		Závrat			
Poruchy gastrointestinálneho traktu			Zápcha[**] Sucho v ústach[**]		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka[j]			Angioedém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť chrbta[*]			
Poruchy obličiek a močových ciest		Dyzúria Polyúria[*,f]	Noktúria[**]		Tubulointersticiálna nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Vulvovaginálny pruritus[**] Genitálny pruritus[**]		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hematokritu[g] Zníženie renálneho klírensu kreatinínu počas úvodnej liečby[b] Dyslipidémia[h]	Zvýšenie kreatinínu v krvi počas úvodnej liečby[**,b] Zvýšenie močoviny v krvi[**] Úbytok telesnej hmotnosti[**]		

[a] Tabuľka ukazuje 24-týždňové (krátkodobé) údaje bez ohľadu na záchrannú liečbu glykémie.
[b] Ďalšie informácie pozri v súvisiacich častiach nižšie.
[c] Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie zahŕňajú, napr. vopred definované preferované termíny: vulvovaginálna mykotická infekcia, vaginálna infekcia, balanitída, genitálna plesňová infekcia, vulvovaginálna kandidóza, vulvovaginitída, kandidová balanitída, genitálna kandidóza, genitálna infekcia, genitálna infekcia u mužov, infekcia penisu, vulvitída, bakteriálna vaginitída a absces vulvy.
[d] Infekcia močových ciest zahŕňa nasledujúce preferované termíny uvedené v poradí hlásenej frekvencie: infekcia močových ciest, cystitída, infekcia močových ciest zapríčinená baktériami Escherichia, infekcie urogenitálneho traktu, pyelonefritída, trigonitída, uretritída, infekcia obličiek a prostatitída.
[e] Deplécia objemu zahŕňa, napr. vopred definované preferované termíny: dehydratácia, hypovolémia, hypotenzia.
[f] Polyúria zahŕňa preferované termíny: polakizúria, polyúria, zvýšená tvorba moču.
[g] Priemerná zmena hematokritu oproti východiskovej hodnote bola 2,30 % pri 10 mg dapagliflozínu oproti - 0,33 % pri placebe. Hodnoty hematokritu > 55 % boli hlásené u 1,3 % osôb liečených 10 mg dapagliflozínu oproti 0,4 % u osôb s placebom.
[h] Priemerná percentuálna zmena z východiskovej hodnoty pre 10 mg dapagliflozínu oproti placebu bola v uvedenom poradí: celkový cholesterol 2,5 % oproti 0,0 %; HDL cholesterol 6,0 % oproti 2,7 %; LDL cholesterol 2,9 % oproti -1,0 %; triacylglyceroly -2,7 % oproti -0,7 %.
[i] pozri časť 4.4
[j] Nežiaduci účinok sa zistil po uvedení lieku na trh. Vyrážka zahŕňa nasledujúce preferované termíny uvedené v poradí podľa frekvencie v klinických štúdiách: vyrážka, generalizovaná vyrážka, pruritická vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, pustulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka a erytematózna vyrážka. V aktívne a placebom kontrolovaných klinických štúdiách (dapagliflozín, n = 5 936, všetky kontroly, n = 3 403) bola frekvencia vyrážky podobná pre dapagliflozín (1,4 %) a všetky kontroly (1,4 %), v uvedenom poradí
[k] Hlásené v štúdii sledujúcej kardiovaskulárne udalosti pri liečbe pacientov s diabetom 2. typu (DECLARE). Frekvencia je uvedená na základe ročného výskytu.
[*] Hlásené u ≥ 2 % osôb a o ≥ 1 % častejšie a minimálne u viac ako u 3 osôb liečených 10 mg dapagliflozínu v porovnaní s placebom.
[**] Hlásené skúšajúcim ako možno súvisiace, pravdepodobne súvisiace alebo súvisiace so skúmanou liečbou a hlásené u ≥ 0,2 % osôb a o ≥ 0,1 % častejšie a minimálne u viac ako u 3 osôb liečených 10 mg dapagliflozínu v porovnaní s placebom.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie

V súhrnnej analýze z 13 štúdií týkajúcich sa bezpečnosti boli vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie hlásené u 5,5 % osôb užívajúcich 10 mg dapagliflozínu a u 0,6 % osôb, ktoré dostávali placebo. Väčšina infekcií bola mierna až stredne závažná a pacienti odpovedali na začiatočnú štandardnú liečbu a zriedkavo vyústili do ukončenia liečby dapagliflozínom. Tieto infekcie boli častejšie u žien (8,4 % a 1,2 % pre dapagliflozín a placebo, v uvedenom poradí) a u pacientov s infekciami v anamnéze bola pravdepodobnosť rekurentných infekcií väčšia.

V štúdii DECLARE boli počty pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami genitálnych infekcií nízke a vyvážené: 2 pacienti v skupine s dapagliflozínom a 2 v skupine s placebom.

V štúdii DAPA-HF sa u žiadneho z pacientov v skupine s dapagliflozínom nehlásili závažné nežiaduce udalosti genitálnych infekcií, pričom tieto sa hlásili u jedného pacienta v skupine s placebom. 7 (0,3 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom malo nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku genitálnych infekcií, pričom v skupine s placebom nemal tieto nežiaduce udalosti žiadny pacient. V štúdii DELIVER sa u jedného (< 0,1 %) pacienta v každej liečebnej skupine hlásili závažné nežiaduce udalosti genitálnych infekcií. 3 (0,1 %) pacienti v skupine s dapagliflozínom mali nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku genitálnych infekcií, pričom v skupine s placebom nemal tieto nežiaduce udalosti žiadny pacient.

V štúdii DAPA-CKD sa závažné nežiaduce udalosti genitálnych infekcií vyskytli u 3 (0,1 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a nevyskytli sa u žiadneho pacienta v skupine s placebom. 3 (0,1 %) pacienti v skupine s dapagliflozínom mali nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku genitálnych infekcií, pričom v skupine s placebom nemal tieto nežiaduce udalosti žiadny pacient. Závažné nežiaduce udalosti genitálnych infekcií alebo nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku genitálnych infekcií sa nehlásili u žiadneho z pacientov bez diabetu.

Súbežne s infekciami pohlavných orgánov boli hlásené prípady fimózy/získanej fimózy a v niektorých prípadoch bola potrebná obriezka.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)
U pacientov užívajúcich inhibítory SGLT2 vrátane dapagliflozínu boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady Fournierovej gangrény (pozri časť 4.4).

V štúdii DECLARE zahŕňajúcej 17 160 pacientov s diabetom mellitus 2. typu s mediánom trvania expozície 48 mesiacov sa zaznamenalo celkovo 6 prípadov Fournierovej gangrény, jeden v skupine liečenej dapagliflozínom a 5 v skupine s placebom.

Hypoglykémia
Frekvencia hypoglykémie závisela od typu základnej liečby použitej v klinických štúdiách diabetu mellitus.

V štúdiách s dapagliflozínom v monoterapii po pridaní k metformínu alebo po pridaní ku sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) bola frekvencia menej významných epizód hypoglykémie v liečebných skupinách, vrátane placeba, podobná (< 5 %) až do 102 týždňov liečby. Vo všetkých štúdiách bol výskyt významných epizód hypoglykémie menej častý a v skupinách liečených s dapagliflozínom alebo placebom porovnateľný. V štúdiách prídavnej liečby k derivátu sulfonylmočoviny a prídavnej liečby k inzulínu bol výskyt hypoglykémie vyšší (pozri časť 4.5).

V štúdii prídavnej liečby ku glimepiridu boli v 24. a 48. týždni menej významné epizódy hypoglykémie hlásené častejšie v skupine liečenej s 10 mg dapagliflozínu a glimepiridom (6,0 % a 7,9 % v uvedenom poradí) ako v skupine s placebom a glimepiridom (2,1 % a 2,1 % v uvedenom poradí).

V štúdii prídavnej liečby k inzulínu boli významné epizódy hypoglykémie hlásené u 0,5 % a 1,0 % osôb liečených 10 mg dapagliflozínu s inzulínom po 24 a 104 týždňoch, v uvedenom poradí, a u 0,5 % osôb v skupine dostávajúcej placebo s inzulínom po 24 a 104 týždňoch. Po 24 a 104 týždňoch boli menej významné epizódy hypoglykémie hlásené v uvedenom poradí u 40,3 % a 53,1 % osôb, ktoré

dostávali 10 mg dapagliflozínu s inzulínom a u 34,0 % a 41,6 % osôb, ktoré dostávali placebo s inzulínom.

V štúdii prídavnej liečby k metformínu a derivátu sulfonylmočoviny neboli hlásené žiadne významné epizódy hypoglykémie až do 24 týždňov. Menej významné epizódy hypoglykémie boli hlásené u 12,8 % osôb, ktoré dostávali 10 mg dapagliflozínu s metformínom a derivátom sulfonylmočoviny a u 3,7 % osôb, ktoré dostávali placebo s metformínom a derivátom sulfonylmočoviny.

V štúdii DECLARE sa pri dapagliflozíne v porovnaní s placebom nepozorovalo zvýšené riziko významných epizód hypoglykémie. Významné epizódy hypoglykémie sa hlásili u 58 (0,7 %) pacientov liečených dapagliflozínom a u 83 (1,0 %) pacientov dostávajúcich placebo.

V štúdii DAPA-HF sa významné udalosti hypoglykémie hlásili u 4 (0,2 %) pacientov v liečebnej skupine s dapagliflozínom aj v skupine s placebom. V štúdii DELIVER sa významné udalosti hypoglykémie hlásili u 6 (0,2 %) pacientov v liečebnej skupine s dapagliflozínom a u 7 (0,2 %) pacientov v skupine s placebom. Významné udalosti hypoglykémie sa pozorovali iba u pacientov s diabetom mellitus 2. typu.

V štúdii DAPA-CKD sa významné udalosti hypoglykémie hlásili u 14 (0,7 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a u 28 (1,3 %) pacientov v skupine s placebom a pozorovali sa iba u pacientov s diabetom mellitus 2. typu.

Deplécia objemu
V súhrnnej analýze z 13 štúdií týkajúcich sa bezpečnosti boli hlásené reakcie naznačujúce depléciu objemu (vrátane hlásení dehydratácie, hypovolémie alebo hypotenzie) u 1,1 % osôb užívajúcich 10 mg dapagliflozínu a u 0,7 % osôb dostávajúcich placebo; závažné reakcie sa vyskytli u < 0,2 % osôb a ich výskyt pri použití 10 mg dapagliflozínu a placeba bol vyrovnaný (pozri časť 4.4).

V štúdii DECLARE boli počty pacientov s udalosťami naznačujúcimi depléciu objemu vyrovnané medzi oboma liečebnými skupinami: 213 (2,5 %) v skupine s dapagliflozínom a 207 (2,4 %) v skupine s placebom. Závažné nežiaduce udalosti sa hlásili u 81 (0,9 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a u 70 (0,8 %) pacientov v skupine s placebom. Výskyt udalostí bol vo všeobecnosti vyrovnaný medzi oboma liečebnými skupinami vo všetkých podskupinách zahŕňajúcich vek, užívanie diuretík, krvný tlak a užívanie inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE-I)/blokátorov receptorov typu 1 pre angiotenzín II (ARB). U pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 na začiatku bolo v skupine s dapagliflozínom 19 závažných nežiaducich udalostí naznačujúcich depléciu objemu a 13 nežiaducich udalostí v skupine s placebom.

V štúdii DAPA-HF bolo 170 (7,2 %) pacientov s udalosťami naznačujúcimi depléciu objemu v skupine s dapagliflozínom a 153 (6,5 %) v skupine s placebom. V skupine s dapagliflozínom bolo menej pacientov so závažnými udalosťami príznakov naznačujúcich depléciu objemu (23 [1,0 %]) v porovnaní so skupinou s placebom (38 [1,6 %]). Výsledky boli podobné bez ohľadu na východiskový výskyt diabetu a východiskovú eGFR. V štúdii DELIVER bolo 35 (1,1 %) pacientov so závažnými udalosťami príznakov naznačujúcich depléciu objemu v skupine s dapagliflozínom a 31 (1,0 %) v skupine s placebom.

V štúdii DAPA-CKD bolo 120 (5,6 %) pacientov s udalosťami naznačujúcimi depléciu objemu v skupine s dapagliflozínom a 84 (3,9 %) v skupine s placebom. V skupine s dapagliflozínom bolo 16 (0,7 %) pacientov so závažnými udalosťami príznakov naznačujúcich depléciu objemu a 15 (0,7 %) pacientov v skupine s placebom.

Diabetická ketoacidóza pri diabete mellitus 2. typu
V štúdii DECLARE s mediánom expozície 48 mesiacov boli udalosti DKA hlásené u 27 pacientov v skupine s 10 mg dapagliflozínu a u 12 pacientov v skupine s placebom. Udalosti sa vyskytli rovnomerne počas celého trvania štúdie. Z 27 pacientov s udalosťami DKA v skupine

s dapagliflozínom bolo 22 v čase udalosti súbežne liečených inzulínom. Spúšťacie faktory pre DKA sa v populácii s diabetom mellitus 2. typu očakávali (pozri časť 4.4).

V štúdii DAPA-HF sa udalosti DKA hlásili u 3 pacientov s diabetom mellitus 2. typu v skupine s dapagliflozínom, pričom v skupine s placebom sa tieto udalosti nehlásili u žiadneho pacienta. V štúdii DELIVER sa udalosti DKA hlásili u 2 pacientov s diabetom mellitus 2. typu v skupine s dapagliflozínom, pričom v skupine s placebom sa tieto udalosti nehlásili u žiadneho pacienta.

V štúdii DAPA-CKD sa udalosti DKA nehlásili u žiadneho z pacientov v skupine s dapagliflozínom, pričom v skupine s placebom sa tieto udalosti hlásili u 2 pacientov s diabetom mellitus 2. typu.

Infekcie močových ciest
V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných štúdií boli infekcie močových ciest častejšie hlásené pri 10 mg dapagliflozínu v porovnaní s placebom (4,7 % oproti 3,5 % v uvedenom poradí, pozri časť 4.4). Väčšina infekcií bola mierna až stredne závažná a pacienti odpovedali na začiatočnú štandardnú liečbu a zriedkavo viedli k ukončeniu liečby dapagliflozínom. Tieto infekcie boli častejšie u žien a u pacientov s infekciami v anamnéze bola pravdepodobnosť rekurentných infekcií väčšia.

V štúdii DECLARE boli závažné udalosti infekcií močových ciest hlásené menej často pri 10 mg dapagliflozínu v porovnaní s placebom, 79 (0,9 %) udalostí oproti 109 (1,3 %) v uvedenom poradí.

V štúdii DAPA-HF bolo 14 (0,6 %) pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami infekcií močových ciest v skupine s dapagliflozínom a 17 (0,7 %) v skupine s placebom. 5 (0,2 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom aj v skupine s placebom malo nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku infekcií močových ciest. V štúdii DELIVER bolo 41 (1,3 %) pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami infekcií močových ciest v skupine s dapagliflozínom a 37 (1,2 %) v skupine s placebom. 13 (0,4 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a 9 (0,3 %) pacientov v skupine s placebom malo nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku infekcií močových ciest.

V štúdii DAPA-CKD bolo 29 (1,3 %) pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami infekcií močových ciest v skupine s dapagliflozínom a 18 (0,8 %) v skupine s placebom. 8 (0,4 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a 3 (0,1 %) pacienti v skupine s placebom mali nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku infekcií močových ciest. Počty pacientov bez diabetu, ktorí hlásili závažné nežiaduce udalosti infekcií močových ciest alebo nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku infekcií močových ciest, boli medzi liečebnými skupinami podobné (6 [0,9 %] oproti 4 [0,6 %] pre závažne nežiaduce udalosti a 1 [0,1 %] oproti 0 pre nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby, v skupinách s dapagliflozínom a placebom v uvedenom poradí).

Zvýšený kreatinín
Nežiaduce účinky týkajúce sa zvýšeného kreatinínu boli zoskupené (napr. znížený renálny klírens kreatinínu, porucha funkcie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi a znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie). V súhrne 13 štúdií týkajúcich sa bezpečnosti bolo toto zoskupenie nežiaducich účinkov hlásené u 3,2 % pacientov, ktorí dostávali 10 mg dapagliflozínu a u 1,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo.
U pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s miernou poruchou funkcie obličiek (východisková hodnota eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m^2) bolo toto zoskupenie nežiaducich účinkov hlásené u 1,3 % pacientov, ktorí dostávali 10 mg dapagliflozínu a u 0,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Tieto nežiaduce účinky boli častejšie u pacientov s východiskovou hodnotou eGFR $\geq$ 30 a < 60 ml/min/1,73 m^2 (18,5 % pri 10 mg dapagliflozínu oproti 9,3 % pri placebe).

Ďalšie hodnotenie pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce udalosti týkajúce sa obličiek, preukázalo, že väčšina z nich mala zmeny sérového kreatinínu $\leq$ 44 mikromolov/l ($\leq$ 0,5 mg/dl) oproti východiskovej hodnote. Zvýšenia kreatinínu boli zvyčajne prechodné počas kontinuálnej liečby alebo reverzibilné po ukončení liečby.

V štúdii DECLARE zahŕňajúcej starších pacientov a pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR nižšia ako 60 ml/min/1,73 m^2) sa eGFR postupom času znižovala v oboch liečebných skupinách. Po 1. roku bola priemerná hodnota eGFR mierne nižšia a po 4. roku bola priemerná hodnota eGFR mierne vyššia v skupine s dapagliflozínom v porovnaní so skupinou s placebom.

V štúdiách DAPA-HF a DELIVER sa eGFR v skupine s dapagliflozínom aj v skupine s placebom znižovala v priebehu času. V štúdii DAPA-HF bolo začiatočné zníženie priemernej eGFR v skupine s dapagliflozínom -4,3 ml/min/1,73 m^2 a v skupine s placebom -1,1 ml/min/1,73 m^2. Po 20 mesiacoch bola zmena eGFR oproti východiskovej hodnote podobná medzi liečebnými skupinami: – 5,3 ml/min/1,73 m^2 pre dapagliflozín a –4,5 ml/min/1,73 m^2 pre placebo. V štúdii DELIVER bolo v prvom mesiaci zníženie priemernej eGFR v skupine s dapagliflozínom -3,7 ml/min/1,73 m^2 a v skupine s placebom -0,4 ml/min/1,73 m^2. Po 24 mesiacoch bola zmena eGFR oproti východiskovej hodnote podobná medzi liečebnými skupinami: –4,2 ml/min/1,73 m^2 pre dapagliflozín a – 3,2 ml/min/1,73 m^2 pre placebo.

V štúdii DAPA-CKD sa eGFR v skupine s dapagliflozínom aj v skupine s placebom znižovala v priebehu času. Začiatočné zníženie (14. deň) priemernej eGFR v skupine s dapagliflozínom bolo - 4,0 ml/min/1,73 m^2 a v skupine s placebom -0,8 ml/min/1,73 m^2. Po 28 mesiacoch bola zmena eGFR oproti východiskovej hodnote -7,4 ml/min/1,73 m^2 v skupine s dapagliflozínom a -8,6 ml/min/1,73 m^2 v skupine s placebom.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil dapagliflozínu pozorovaný v klinickej štúdii u detí vo veku od 10 rokov s diabetom mellitus 2. typu (pozri časť 5.1) bol podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v štúdiách u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nepreukázala sa toxicita dapagliflozínu u zdravých osôb užívajúcich jednorazové dávky až do 500 mg perorálne (50-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí). Tieto osoby mali glukózu detegovateľnú v moči po dobu, ktorá závisela od dávky (najmenej 5 dní pri dávke 500 mg), bez akýchkoľvek hlásení dehydratácie, hypotenzie alebo nerovnováhy elektrolytov a bez akéhokoľvek klinicky významného účinku na QTc interval. Výskyt hypoglykémie bol podobný ako pri placebe. V klinických štúdiách s podávaním dávok jedenkrát denne až do 100 mg denne (10-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí) počas 2 týždňov zdravým osobám a pacientom s diabetom mellitus 2. typu, bol výskyt hypoglykémie v porovnaní s placebom mierne vyšší a nebol závislý od dávky. Výskyt nežiaducich udalostí vrátane dehydratácie alebo hypotenzie bol podobný ako pri placebe a nezistili sa žiadne klinicky významné zmeny výsledkov laboratórnych testov vrátane hodnôt elektrolytov v sére a biomarkerov funkcie obličiek v závislosti od dávky.

V prípade predávkovania je v závislosti od klinického stavu pacienta potrebné začať vhodnú podpornú liečbu. Odstránenie dapagliflozínu hemodialýzou sa nesledovalo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, inhibítory kotransportéra sodíka/glukózy 2 (SGLT2), ATC kód: A10BK01

Mechanizmus účinku

Dapagliflozín je vysoko účinný (Ki: 0,55 nM), selektívny a reverzibilný inhibítor SGLT2.

Inhibícia SGLT2 dapagliflozínom znižuje reabsorpciu glukózy z glomerulárneho filtrátu v proximálnom tubule obličiek za súbežného zníženia reabsorpcie sodíka, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom a osmotickej diuréze. Dapagliflozín preto zvyšuje transport sodíka do distálneho tubulu, čo zvyšuje tubuloglomerulárnu spätnú väzbu a znižuje intraglomerulárny tlak. V kombinácii s osmotickou diurézou to vedie k zníženiu objemového preťaženia, zníženiu krvného tlaku a nižšiemu predpätiu (*preload*) a doťaženiu (*afterload*) srdca, čo môže mať priaznivé účinky na remodeláciu a diastolickú funkciu srdca a zachovanie funkcie obličiek. Ako sa preukázalo v štúdiách DAPA-HF, DELIVER a DAPA-CKD, prínosy dapagliflozínu týkajúce sa srdca a obličiek nie sú výlučne závislé od účinku znižujúceho hladinu glukózy v krvi a nie sú obmedzené len na pacientov s diabetom. Ďalšie účinky zahŕňajú zvýšenie hematokritu a zníženie telesnej hmotnosti.

Dapagliflozín zlepšuje hladinu glukózy v plazme nalačno aj po jedle znižovaním reabsorpcie glukózy obličkami, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom. Toto vylučovanie glukózy (glykozúria) je pozorované po prvej dávke, pretrváva počas 24-hodinového intervalu dávkovania a udržiava sa počas trvania liečby. Množstvo glukózy vylúčenej obličkami prostredníctvom tohto mechanizmu účinku závisí od koncentrácie glukózy v krvi a od GFR. V dôsledku toho má dapagliflozín u osôb s normálnou hladinou glukózy v krvi nízku tendenciu spôsobovať hypoglykémiu. V odpovedi na hypoglykémiu dapagliflozín nezhoršuje normálnu endogénnu tvorbu glukózy. Dapagliflozín pôsobí nezávisle od sekrécie a účinku inzulínu. V klinických štúdiách s dapagliflozínom sa pozorovalo zlepšenie funkcie beta buniek hodnotením pomocou modelu homeostázy (*Homeostasis Model Assessment-β*, HOMA-β).

SGLT2 je selektívne exprimovaný v obličkách. Dapagliflozín neinhibuje iné transportéry dôležité pre transport glukózy do periférnych tkanív a je > 1 400-násobne selektívnejší pre SGTL2 ako pre SGTL1, hlavný transportér v čreve zodpovedný za absorpciu glukózy.

Farmakodynamické účinky

Po podaní dapagliflozínu sa u zdravých osôb a u pacientov s diabetom mellitus 2. typu zaznamenalo zvýšené množstvo glukózy v moči. Pri dávke dapagliflozínu 10 mg denne počas 12 týždňov u pacientov s diabetom mellitus 2. typu sa močom vylúčilo približne 70 g glukózy (čo zodpovedá 280 kcal/deň). U pacientov s diabetom mellitus 2. typu, ktorým sa podával dapagliflozín 10 mg/deň až 2 roky, sa pozorovalo trvalé vylučovanie glukózy.

Pri dapagliflozíne malo vylučovanie glukózy močom za následok aj osmotickú diurézu a zvýšený objem moču u pacientov s diabetom mellitus 2. typu. Zvýšenie objemu moču u pacientov s diabetom mellitus 2. typu liečených 10 mg dapagliflozínu zostalo zachované po 12 týždňoch a predstavovalo približne 375 ml/deň. Zvýšenie objemu moču sa spájalo s malým a prechodným zvýšením vylučovania sodíka močom, ktoré nesúviselo so zmenami koncentrácií sodíka v sére.

Prechodne (3 až 7 dní) sa zvýšilo aj vylučovanie kyseliny močovej močom a bolo sprevádzané pretrvávajúcim poklesom koncentrácie kyseliny močovej v sére. Po 24 týždňoch sa pokles koncentrácie kyseliny močovej v sére pohyboval v rozmedzí -48,3 až -18,3 mikromolov/l (-0,87 až -0,33 mg/dl).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Diabetes mellitus 2. typu

Zlepšenie kontroly glykémie a zníženie kardiovaskulárnej a renálnej morbidity a mortality sú neoddeliteľnými súčasťami liečby diabetu 2. typu.

Na hodnotenie glykemickej účinnosti a bezpečnosti dapagliflozínu sa vykonalo štrnásť dvojito zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných klinických štúdií u 7 056 dospelých osôb s diabetom mellitus 2. typu; 4 737 osôb bolo v týchto štúdiách liečených dapagliflozínom. Dĺžka liečby bola v dvanástich štúdiách 24 týždňov, v 8 štúdiách s dlhodobým rozšírením bola v rozmedzí od 24 do 80 týždňov (až do celkového trvania štúdie 104 týždňov), v jednej štúdii bola 28 týždňov a v jednej štúdii bola 52 týždňov s dlhodobým rozšírením o 52 a 104 týždňov (celkové trvanie štúdie 208 týždňov). Priemerná dĺžka trvania diabetu bola v rozmedzí od 1,4 do 16,9 roka. Päťdesiat percent (50 %) malo miernu poruchu funkcie obličiek a 11 % malo stredne závažnú poruchu funkcie obličiek. Päťdesiatjeden percent (51 %) osôb boli muži, 84 % belosi, 8 % aziati, 4 % černosi a 4 % príslušníci iných rás. Osemdesiatjeden percent (81 %) osôb malo index telesnej hmotnosti (*Body Mass Index*, BMI) ≥ 27. Okrem toho sa uskutočnili dve 12-týždňové, placebom kontrolované štúdie u pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetom 2. typu a hypertenziou.

Štúdia kardiovaskulárnych účinkov liečby (DECLARE) sa uskutočnila s dapagliflozínom 10 mg v porovnaní s placebom u 17 160 pacientov s diabetom mellitus 2. typu s potvrdeným kardiovaskulárnym ochorením alebo bez neho, aby sa vyhodnotil účinok na kardiovaskulárne a renálne udalosti.

Kontrola glykémie

Monoterapia
Na hodnotenie bezpečnosti a účinnosti monoterapie dapagliflozínom sa u pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetom mellitus 2. typu vykonala dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia v trvaní 24 týždňov (s pridaním obdobia rozšírenia). Liečba dapagliflozínom jedenkrát denne sa v porovnaní s placebom prejavila štatisticky významnými ($p < 0,0001$) poklesmi hodnôt HbA1c (tabuľka 2).
V období rozšírenej štúdie sa pokles hodnôt HbA1c zachoval až do 102. týždňa (upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty -0,61 % pre 10 mg dapagliflozínu a -0,17 % pre placebo).

Tabuľka 2. Výsledky z 24. týždňa (LOCF[a]) placebom kontrolovanej štúdie dapagliflozínu v monoterapii

	Monoterapia	
	dapagliflozín 10 mg	**placebo**
n[b]	70	75
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,01	7,79
Zmena od východiskovej hodnoty[c]	-0,89	-0,23
Rozdiel oproti placebu[c] (95 % IS)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
Osoby (%) dosahujúce: HbA1c < 7 %		
Upravený podľa východiskovej hodnoty	50,8§	31,6
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	94,13	88,77
Zmena od východiskovej hodnoty[c]	-3,16	-2,19
Rozdiel oproti placebu[c] (95 % IS)	-0,97 (-2,20; 0,25)	

[a] LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdii (pred podaním záchrannej liečby pacientom, ktorí vyžadovali záchrannú liečbu)
[b] Všetky zaradené osoby, ktoré užili aspoň jednu dávku skúšaného lieku v štúdii pri dvojitom zaslepení počas krátkodobého dvojito zaslepeného obdobia
[c] Priemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty
* p-hodnota < 0,0001 oproti placebu
§ Nie je hodnotený z hľadiska štatistickej významnosti v dôsledku sekvenčného testovania sekundárnych cieľových ukazovateľov

Prídavná kombinovaná liečba

V 52-týždňovej aktívne kontrolovanej štúdii non-inferiority (s 52 a 104-týždňovým rozšíreným obdobím) sa hodnotil dapagliflozín v prídavnej liečbe k metformínu v porovnaní s derivátom sulfonylmočoviny (glipizid) v prídavnej liečbe k metformínu u osôb s nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA1c > 6,5 % a ≤ 10 %). Výsledky v porovnaní s glipizidom preukázali podobný priemerný pokles HbA1c od východiskovej hodnoty do 52. týždňa, čo dokazuje non-inferioritu (tabuľka 3). V 104. týždni bola upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty v HbA1c -0,32 % pre dapagliflozín a -0,14 % pre glipizid. V 208. týždni bola upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty v HbA1c - 0,10 % pre dapagliflozín a 0,20 % pre glipizid. Po 52, 104 a 208 týždňoch zaznamenalo najmenej jednu epizódu hypoglykémie významne menej osôb v skupine liečenej dapagliflozínom (3,5 %, 4,3 % a 5,0 % v uvedenom poradí) v porovnaní so skupinou liečenou glipizidom (40,8 %, 47,0 % a 50,0 % v uvedenom poradí). V 104. a 208. týždni bol podiel osôb, ktoré zostali v štúdii 56,2 % a 39,7 % pre skupinu liečenú dapagliflozínom a 50,0 % a 34,6 % pre skupinu liečenú glipizidom.

Tabuľka 3. Výsledky z 52. týždňa (LOCF[a]) aktívne kontrolovanej štúdie porovnávajúcej dapagliflozín s glipizidom v prídavnej liečbe k metformínu

Ukazovateľ	**dapagliflozín + metformín**	**glipizid + metformín**
n[b]	400	401
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	7,69	7,74
Zmena od východiskovej hodnoty[c]	-0,52	-0,52
Rozdiel v porovnaní s glipizidom + metformín[c] (95 % IS)	0,00[d] (-0,11; 0,11)	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	88,44	87,60
Zmena od východiskovej hodnoty[c]	-3,22	1,44
Rozdiel v porovnaní s glipizidom + metformín[c] (95 % IS)	-4,65[*] (-5,14; -4,17)	

[a] LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdii
[b] Randomizovaní a liečení pacienti, u ktorých sa meranie vykonalo na začiatku a najmenej jedenkrát po základnom hodnotení účinnosti
[c] Priemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty
[d] Non-inferiórny voči kombinácii glipizid + metformín
[*] p-hodnota < 0,0001

Dapagliflozín v prídavnej liečbe k metformínu, glimepiridu, metformínu a derivátu sulfonylmočoviny, sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) alebo inzulínu v porovnaní s podávaním placeba spôsobil štatisticky významný pokles HbA1c po 24 týždňoch (p < 0,0001; tabuľky 4, 5 a 6).

Pokles HbA1c zaznamenaný v 24. týždni zostal zachovaný v štúdiách kombinovanej prídavnej liečby (glimepirid a inzulín) s údajmi zo 48. týždňa (glimepirid) a s údajmi až do 104. týždňa (inzulín). V 48. týždni, keď sa pridal k sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu), priemerná zmena upravená podľa východiskovej hodnoty pre 10 mg dapagliflozínu a placebo bola -0,30 % a 0,38 %, v uvedenom poradí. V prípade štúdie prídavnej liečby k metformínu sa pokles HbA1c zachoval do 102. týždňa (priemerná zmena upravená podľa východiskovej hodnoty -0,78 % pre 10 mg a 0,02 % pre placebo). V 104. týždni pre inzulín (s pridaním alebo bez pridania ďalších perorálnych liekov na zníženie glukózy) bol pokles HbA1c -0,71 % a -0,06 % upravenej priemernej zmeny od východiskových hodnôt pre dapagliflozín 10 mg a placebo, v uvedenom poradí. Po 48 a 104 týždňoch zostala dávka inzulínu s priemernou dávkou 76 IU/deň stabilná v porovnaní s východiskovou hodnotou u pacientov liečených 10 mg dapagliflozínu. V skupine s placebom došlo k priemernému zvýšeniu o 10,5 IU/deň a 18,3 IU/deň od východiskovej hodnoty (stredná priemerná dávka 84 a 92 IU/deň) po 48 a 104 týždňoch, v uvedenom poradí. V 104. týždni bol podiel pacientov, ktorí zostali v štúdii 72,4 % pre skupinu liečenú 10 mg dapagliflozínu a 54,8 % pre skupinu s placebom.

Tabuľka 4. Výsledky 24-týždňových (LOCF[a]) placebom kontrolovaných štúdií dapagliflozínu v prídavnej kombinovanej liečbe s metformínom alebo sitagliptínom (s metformínom alebo bez metformínu)

	Prídavná kombinácia			
	metformín[1]		**DPP-4 inhibítor (sitagliptín[2]) ± metformín[1]**	
	dapagliflozín 10 mg	**placebo**	**dapagliflozín 10 mg**	**placebo**
n[b]	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Východisková hodnota (priemer)	7,92	8,11	7,90	7,97
Zmena od východiskovej hodnoty[c]	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Rozdiel oproti placebu[c] (95 % IS)	-0,54[*] (-0,74; -0,34)		-0,48[*] (-0,62; -0,34)	
Osoby (%) dosahujúce: HbA1c < 7 %				
Upravený podľa východiskovej hodnoty	40,6[**]	25,9		
Telesná hmotnosť (kg)				
Východisková hodnota (priemer)	86,28	87,74	91,02	89,23
Zmena od východiskovej hodnoty[c]	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Rozdiel oproti placebu[c] (95 % IS)	-1,97[*] (-2,63; -1,31)		-1,89[*] (-2,37; -1,40)	

[1] metformín ≥ 1 500 mg/deň
[2] sitagliptín 100 mg/deň
[a] LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdii (pred podaním záchrannej liečby pacientom, ktorí vyžadovali záchrannú liečbu)
[b] Všetci randomizovaní pacienti, ktorí užili aspoň jednu dávku skúšaného lieku v štúdii pri dvojitom zaslepení počas krátkodobého dvojito zaslepeného obdobia
[c] Priemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty
[*] p-hodnota < 0,0001 oproti placebu + perorálne antidiabetikum
[**] p-hodnota < 0,05 oproti placebu + perorálne antidiabetikum

Tabuľka 5. Výsledky 24-týždňových placebom kontrolovaných štúdií dapagliflozínu v prídavnej kombinovanej liečbe s derivátom sulfonylmočoviny (glimepirid) alebo metformínom a derivátom sulfonylmočoviny

	Prídavná kombinácia			
	derivát sulfonylmočoviny (glimepirid[1])		**derivát sulfonylmočoviny + metformín[2]**	
	dapagliflozín 10 mg	**placebo**	**dapagliflozín 10 mg**	**placebo**
n[a]	151	145	108	108
HbA1c[b] (%)				
Východisková hodnota (priemer)	8,07	8,15	8,08	8,24
Zmena od východiskovej hodnoty[c]	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Rozdiel oproti placebu[c] (95 % IS)	-0,68[*] (-0,86; - 0,51)		-0,69[*] (-0,89; -0,49)	
Osoby (%) dosahujúce: HbA1c < 7 % (LOCF)[d]				
Upravený podľa východiskovej hodnoty	31,7[*]	13,0	31,8[*]	11,1

Telesná hmotnosť (kg) (LOCF)[d]				
Východisková hodnota (priemer)	80,56	80,94	88,57	90,07
Zmena od východiskovej hodnoty[c]	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Rozdiel oproti placebu[c] (95 % IS)	-1,54* (-2,17; -0,92)		-2,07* (-2,79; - 1,35)	

[1] Glimepirid 4 mg/deň
[2] Metformín (liekové formy s okamžitým alebo predĺženým uvoľňovaním) ≥ 1 500 mg/deň plus maximálne tolerovaná dávka, ktorá musí byť aspoň polovica maximálnej dávky derivátu sulfonylmočoviny po dobu najmenej 8 týždňov pred vstupom do štúdie
[a] Randomizovaní a liečení pacienti s meraním účinnosti na začiatku štúdie a aspoň jedným ďalším meraním
[b] Stĺpce 1 a 2, HbA1c analyzovaná LOCF (pozri odkaz d); stĺpce 3 a 4, HbA1c analyzovaná LRM (pozri odkaz e)
[c] Priemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty
[d] LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdii (pred podaním záchrannej liečby pacientom, ktorí vyžadovali záchrannú liečbu)
[e] LRM: Analýza longitudinálnych opakovaných meraní
* p-hodnota < 0,0001 oproti placebu + perorálne antidiabetiká

Tabuľka 6. Výsledky z 24. týždňa (LOCF[a]) placebom kontrolovanej štúdie dapagliflozínu v kombinácii s inzulínom (samotným alebo s perorálnymi antidiabetikami)

Ukazovateľ	**dapagliflozín 10 mg + inzulín ± perorálne antidiabetiká[2]**	**placebo + inzulín ± perorálne antidiabetiká[2]**
n[b]	194	193
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,58	8,46
Zmena od východiskovej hodnoty[c]	-0,90	-0,30
Rozdiel oproti placebu[c] (95 % IS)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	94,63	94,21
Zmena od východiskovej hodnoty[c]	-1,67	0,02
Rozdiel oproti placebu[c] (95 % IS)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Priemerná denná dávka inzulínu (IU)[1]		
Východisková hodnota (priemer)	77,96	73,96
Zmena od východiskovej hodnoty[c]	-1,16	5,08
Rozdiel oproti placebu[c] (95 % IS)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Pacienti s priemerným znížením dennej dávky inzulínu najmenej o 10 % (%)	19,7**	11,0

[a] LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdii (pred alebo v deň 1. titrácie inzulínu nahor, v prípade potreby)
[b] Všetci zaradení pacienti, ktorí užili aspoň jednu dávku skúšaného lieku v štúdii pri dvojitom zaslepení počas krátkodobého dvojito zaslepeného obdobia
[c] Priemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty a použitého perorálneho antidiabetika
* p-hodnota < 0,0001 oproti placebo + inzulín ± perorálne antidiabetikum
** p-hodnota < 0,05 oproti placebo + inzulín ± perorálne antidiabetikum
[1] Titrácia režimov inzulínu nahor (vrátane krátkodobo pôsobiaceho inzulínu, strednodobo pôsobiaceho inzulínu a bazálneho inzulínu) bola povolená iba v prípade, keď pacienti spĺňali stanovené kritéria pre koncentráciu glukózy v plazme nalačno
[2] Päťdesiat percent pacientov na začiatku dostávalo inzulín v monoterapii, 50 % užívalo 1 alebo 2 perorálne antidiabetiká pridané k inzulínu: z tejto druhej skupiny 80 % pacientov užívalo metformín samotný, 12 % bolo liečených metformínom + derivátom sulfonylmočoviny a zvyšným pacientom sa podávali iné perorálne antidiabetiká

V kombinácii s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi
V dvoch aktívne kontrolovaných štúdiách hodnotiacich účinnosť a bezpečnosť dapagliflozínu (5 mg alebo 10 mg) v kombinácii s metformínom trvajúcich 24 týždňov u pacientov doteraz neliečených liekmi v porovnaní s liečbou jednozložkovými liekmi sa zúčastnilo celkovo 1 236 pacientov doteraz neliečených liekmi s nedostatočne kontrolovaným diabetom 2. typu (HbA1c ≥ 7,5 % a ≤ 12 %).

Liečba 10 mg dapagliflozínu v kombinácii s metformínom (až do 2 000 mg denne) poskytla významné zlepšenie hodnôt HbA1c v porovnaní s jednotlivými zložkami (tabuľka 7) a viedla k väčšiemu zníženiu plazmatickej glukózy nalačno (*fasting plasma glucose*, FPG) (v porovnaní s jednotlivými zložkami) a telesnej hmotnosti (v porovnaní s metformínom).

Tabuľka 7. Výsledky v 24. týždni (LOCF[a]) v aktívne kontrolovanej štúdii dapagliflozínu v kombinácii s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi

Ukazovateľ	**dapagliflozín 10 mg + metformín**	**dapagliflozín 10 mg**	**metformín**
n[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	9,10	9,03	9,03
Zmena od východiskovej hodnoty[c]	-1,98	-1,45	-1,44
Rozdiel oproti dapagliflozínu[c] (95 % IS)	-0,53[*] (-0,74; -0,32)		
Rozdiel oproti metformínu[c] (95 % IS)	-0,54[*] (-0,75; -0,33)	-0,01 (-0,22; 0,20)	

[a] LOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdii (pred podaním záchrannej liečby pacientom, ktorí vyžadovali záchrannú liečbu)
[b] Všetci randomizovaní pacienti, ktorí užili minimálne jednu dávku dvojito zaslepeného skúšaného lieku počas krátkodobého dvojito zaslepeného skúšania
[c] Priemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu
[*] p-hodnota < 0,0001

Kombinovaná liečba s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním
V 28-týždňovej dvojito zaslepenej štúdii kontrolovanej aktívnym komparátorom sa porovnával dapagliflozín v kombinácii s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (agonista receptora GLP-1) so samotným dapagliflozínom a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním u osôb s nedostatočnou glykemickou kontrolou samotným metformínom (HbA1c ≥ 8 % a ≤ 12 %). Vo všetkých liečebných skupinách došlo k zníženiu hodnoty HbA1c oproti východiskovej hodnote. V liečebnej skupine s kombináciou 10 mg dapagliflozínu a exenatidu s predĺženým uvoľňovaním sa preukázali významnejšie zníženia hodnôt HbA1c oproti východiskovej hodnote v porovnaní so samotným dapagliflozínom a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (tabuľka 8).

Tabuľka 8. Výsledky jednej 28-týždňovej klinickej štúdie s dapagliflozínom a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní so samotným dapagliflozínom a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s metformínom (*intent to treat patients* = všetci randomizovaní pacienti)

Ukazovateľ	**dapagliflozín 10 mg QD + exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW**	**dapagliflozín 10 mg QD + placebo QW**	**exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW+ placebo QD**
n	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	9,29	9,25	9,26
Zmena od východiskovej hodnoty[a]	-1,98	-1,39	-1,60
Priemerný rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty medzi kombináciou a jednotlivým liekom (95 % IS)		-0,59[*] (-0,84; -0,34)	-0,38[**] (-0,63; -0,13)
Osoby (%) dosahujúce HbA1c < 7 %	44,7	19,1	26,9
Telesná hmotnosť (kg)			

Východisková hodnota (priemer)	92,13	90,87	89,12
Zmena od východiskovej hodnoty[a]	-3,55	-2,22	-1,56
Priemerný rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty medzi kombináciou a jednotlivým liekom (95 % IS)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD = jedenkrát denne, QW = jedenkrát týždenne, n = počet pacientov, IS = interval spoľahlivosti
[a] Upravené priemery najmenších štvorcov (*least squares*, LS priemery) a rozdiel(y) liečebnej skupiny v zmene oproti východiskovým hodnotám v 28. týždni sú modelované použitím zmiešaného modelu s opakovanými meraniami (*mixed model with repeated measures*, MMRM) vrátane liečby, regiónu, stratifikácie východiskovej hodnoty HbA1c (< 9,0 % alebo ≥ 9,0 %), týždňa a interakcie podľa týždňa liečby ako fixných faktorov a východiskovej hodnoty ako kovariátu
* $p < 0,001$, ** $p < 0,01$
p-hodnoty sú všetky p-hodnoty upravené pre multiplicitu
Analýzy nezahŕňajú merania po podaní záchrannej liečby a po predčasnom prerušení podávania skúšaného lieku

Koncentrácia glukózy v plazme nalačno
Liečba 10 mg dapagliflozínu v monoterapii alebo ako prídavná liečba k metformínu, glimepiridu, metformínu a derivátu sulfonylmočoviny, sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) alebo inzulínu sa prejavila štatisticky významným poklesom FPG (-1,90 až -1,20 mmol/l [-34,2 až -21,7 mg/dl]) oproti placebu (-0,33 až 0,21 mmol/l [-6,0 až 3,8 mg/dl]). Tento účinok sa pozoroval v 1. týždni liečby a v rozšírených štúdiách sa zachoval až do 104. týždňa.

Kombinovaná liečba 10 mg dapagliflozínu a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok signifikantne väčšie zníženie FPG v 28. týždni: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl) v porovnaní s - 2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) pre samotný dapagliflozín ($p < 0,001$) a -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) pre samotný exenatid ($p < 0,001$).

V štúdii zameranej na diabetických pacientov s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m^2 liečba dapagliflozínom preukázala pokles FPG v 24. týždni: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) v porovnaní s - 0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) pre placebo ($p = 0,001$).

Glykémia po jedle
Liečba 10 mg dapagliflozínu ako prídavná liečba ku glimepiridu sa prejavila štatisticky významným poklesom glykémie 2 hodiny po jedle po 24 týždňoch, ktorý pretrval až do 48. týždňa.

Liečba 10 mg dapagliflozínu po pridaní ku sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) sa prejavila významným poklesom glykémie 2 hodiny po jedle po 24 týždňoch, ktorý pretrval až do 48. týždňa.

Kombinovaná liečba 10 mg dapagliflozínu a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok signifikantne väčšie zníženie hladiny glukózy 2 hodiny po jedle v 28. týždni v porovnaní s ktorýmkoľvek liekom v monoterapii.

Telesná hmotnosť
Dapagliflozín 10 mg v prídavnej liečbe k metformínu, glimepiridu, metformínu a derivátu sulfonylmočoviny, sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) alebo inzulínu sa prejavil štatisticky významným úbytkom telesnej hmotnosti po 24 týždňoch ($p < 0,0001$, tabuľky 4 a 5). V dlhšie trvajúcich štúdiách tieto účinky pretrvávali. Po 48 týždňoch rozdiel pre dapagliflozín po pridaní ku sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) bol v porovnaní s placebom -2,22 kg. Po 102 týždňoch bol rozdiel pre dapagliflozín po pridaní k metformínu v porovnaní s placebom alebo po pridaní k inzulínu v porovnaní s placebom -2,14 kg a -2,88 kg, v uvedenom poradí.

Dapagliflozín mal za následok ako prídavná liečba k metformínu v aktívne kontrolovanej štúdii non-inferiority štatisticky významné zníženie telesnej hmotnosti o −4,65 kg v porovnaní s glipizidom po 52 týždňoch ($p < 0,0001$, tabuľka 3), ktoré pretrvávalo po 104 a 208 týždňoch (-5,06 kg a - 4,38 kg v uvedenom poradí).

Dapagliflozín 10 mg v kombinácii s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním preukázal signifikantne väčší úbytok telesnej hmotnosti v porovnaní s ktorýmkoľvek liekom v monoterapii (tabuľka 8).

Počas 24-týždňovej štúdie u 182 diabetických pacientov s použitím duálnej röntgenovej absorpciometrie (*dual energy X-ray absorptiometry*, DXA) na hodnotenie zloženia tela sa preukázalo, že dapagliflozín 10 mg plus metformín v porovnaní s placebom plus metformín viedol skôr k zníženiu telesnej hmotnosti a množstva telesného tuku na základe merania pomocou DXA, než k strate aktívnej telesnej hmoty a tekutín. Liečba dapagliflozínom a metformínom v porovnaní s liečbou placebom a metformínom ukázala numerický pokles viscerálneho adipózneho tkaniva v podštúdii so zobrazovaním magnetickou rezonanciou.

Krvný tlak
Vo vopred špecifikovanej súhrnnej analýze 13 placebom kontrolovaných štúdií bola v 24. týždni zaznamenaná zmena krvného tlaku oproti východiskovej hodnote pri liečbe 10 mg dapagliflozínu: systolického -3,7 mmHg a diastolického -1,8 mmHg v porovnaní so zmenou krvného tlaku oproti východiskovej hodnote v skupine s placebom: systolického -0,5 mmHg a diastolického -0,5 mmHg. Rovnaké poklesy sa pozorovali až do 104. týždňa.

Kombinovaná liečba 10 mg dapagliflozínu a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok signifikantne väčšie zníženie systolického krvného tlaku v 28. týždni (-4,3 mmHg) v porovnaní so samotným dapagliflozínom (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

V dvoch 12-týždňových, placebom kontrolovaných štúdiách bolo liečených 10 mg dapagliflozínu alebo placebom celkovo 1 062 pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetom 2. typu a hypertenziou (aj napriek predchádzajúcej stabilnej liečbe ACE-I alebo ARB v jednej štúdii a ACE-I alebo ARB plus jedno ďalšie antihypertenzívum v druhej štúdii). V 12. týždni v oboch štúdiách dapagliflozín v dávke 10 mg spolu so zvyčajným antidiabetikom viedli k zlepšeniu HbA1c a znížili placebom korigovaný systolický krvný tlak v priemere o 3,1 a 4,3 mmHg, v uvedenom poradí.

V štúdii zameranej na diabetických pacientov s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m^2 liečba dapagliflozínom preukázala pokles systolického krvného tlaku v sede v 24. týždni: -4,8 mmHg v porovnaní s -1,7 mmHg pre placebo ($p < 0,05$).

Kontrola glykémie u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, štádium 3A chronického ochorenia obličiek (eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m^2)
Účinnosť dapagliflozínu sa hodnotila v štúdii zameranej na diabetických pacientov s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m^2 s neadekvátnou glykemickou kontrolou pri zvyčajnej liečbe. Liečba dapagliflozínom viedla k zníženiu HbA1c a telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom (tabuľka 9).

Tabuľka 9. Výsledky placebom kontrolovanej štúdie s dapagliflozínom v 24. týždni u diabetických pacientov s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m^2

Ukazovateľ	**dapagliflozín 10 mg[a]**	**placebo[a]**
n[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,35	8,03
Zmena od východiskovej hodnoty[b]	-0,37	-0,03
Rozdiel oproti placebu[b] (95 % IS)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	92,51	88,30
Percentuálna zmena od východiskovej hodnoty[c]	-3,42	-2,02
Rozdiel v percentuálnej zmene oproti placebu[c] (95 % IS)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

[a] Metformín alebo metformínium-chlorid boli súčasťou bežnej liečby u 69,4 % pacientov s dapagliflozínom a u 64,0 % s placebom

[b] Priemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu
[c] Odvodené od priemeru najmenších štvorcov upraveného na východiskovú hodnotu
[*] $p < 0,001$

Pacienti s východiskovou hodnotou $HbA_{1c} \geq 9$ %
Vo vopred špecifikovanej analýze pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 9,0 % sa pri liečbe 10 mg dapagliflozínu v 24. týždni zaznamenalo štatisticky významné zníženie HbA1c v monoterapii (upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty: -2,04 % a 0,19 % pre dapagliflozín 10 mg a placebo, v uvedenom poradí) a v prídavnej liečbe k metformínu (upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty: -1,32 % a -0,53 % pre dapagliflozín a placebo, v uvedenom poradí).

Kardiovaskulárne a renálne účinky liečby
Štúdia DECLARE (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia navrhnutá na zistenie účinku dapagliflozínu v porovnaní s placebom na kardiovaskulárne udalosti po pridaní k aktuálnej základnej liečbe. Všetci pacienti mali diabetes mellitus 2. typu a minimálne dva ďalšie kardiovaskulárne rizikové faktory (vek ≥ 55 rokov u mužov, alebo ≥ 60 rokov u žien a jeden alebo viac z nasledujúcich: dyslipidémia, hypertenzia alebo fajčenie v súčasnosti) alebo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie.

6 974 (40,6 %) zo 17 160 randomizovaných pacientov malo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie a 10 186 (59,4 %) nemalo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie, 8 582 pacientov bolo randomizovaných do skupiny dapagliflozínu 10 mg a 8 578 do skupiny placeba s mediánom sledovania 4,2 roka.

Priemerný vek populácie v štúdii bol 63,9 roka, 37,4 % boli ženy. Celkovo 22,4 % malo diabetes ≤ 5 rokov, priemerná dĺžka trvania diabetu bola 11,9 roka. Priemerná hodnota HbA1c bola 8,3 % a priemerný BMI bol 32,1 kg/m^2.

Na začiatku malo 10,0 % pacientov srdcové zlyhávanie v anamnéze. Priemerná eGFR bola 85,2 ml/min/1,73 m^2, 7,4 % pacientov malo eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 a 30,3 % pacientov malo mikro- alebo makroalbuminúriu (UACR ≥ 30 až ≤ 300 mg/g alebo > 300 mg/g, v uvedenom poradí).

Väčšina pacientov (98 %) na začiatku užívala jedno alebo viac antidiabetík, vrátane metformínu (82 %), inzulínu (41 %) a derivátu sulfonylmočoviny (43 %).

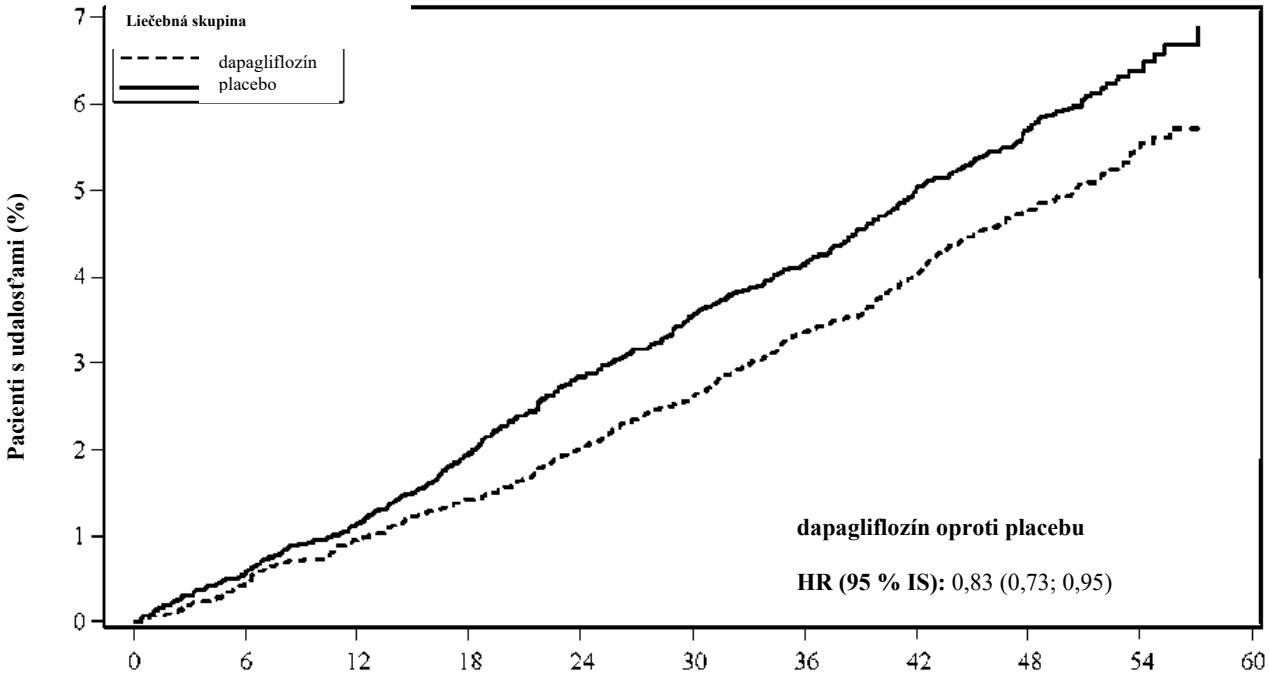
Primárnymi cieľovými ukazovateľmi boli čas do prvého výskytu príhody zloženej zo smrti z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu alebo ischemickej cievnej mozgovej príhody (MACE) a čas do prvého výskytu príhody zloženej z hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin. Sekundárne cieľové ukazovatele boli združený renálny cieľový ukazovateľ a úmrtnosť zo všetkých príčin.

Závažné kardiovaskulárne udalosti (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE)
Dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebom preukázal non-inferioritu pre ukazovateľ zložený zo smrti z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu alebo ischemickej cievnej mozgovej príhody (jednostranná p-hodnota < 0,001).

Srdcové zlyhávanie alebo smrť z kardiovaskulárnych príčin
Dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebom preukázal superioritu v prevencii ukazovateľa zloženého z hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin (obrázok 1). Rozdiel v liečebnom účinku bol ovplyvnený hospitalizáciou z dôvodu srdcového zlyhávania a žiaden rozdiel sa nepozoroval pri smrti z kardiovaskulárnych príčin (obrázok 2).

Prínos liečby dapagliflozínom v porovnaní s placebom sa pozoroval u pacientov s potvrdeným kardiovaskulárnym ochorením aj u pacientov bez neho, u pacientov so srdcovým zlyhávaním aj u pacientov bez neho na začiatku liečby a bol konzistentný vo všetkých podskupinách zahŕňajúcich vek, pohlavie, funkciu obličiek (eGFR) a región.

Obrázok 1: Čas do prvého výskytu hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin



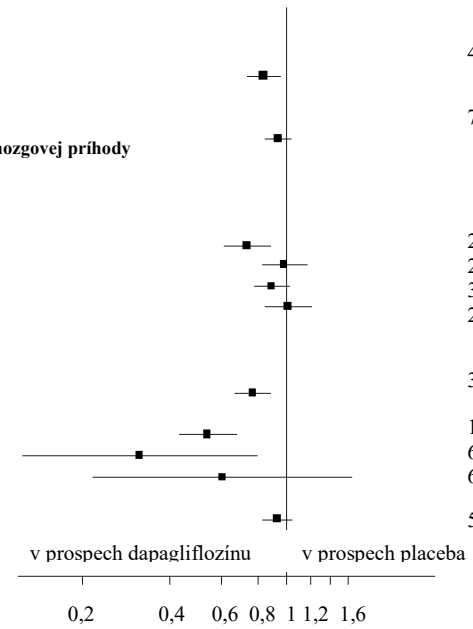
Rizikoví pacienti

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

Rizikoví pacienti je počet pacientov v riziku na začiatku obdobia.
HR = pomer rizika, IS = interval spoľahlivosti.

Výsledky primárnych a sekundárnych cieľových ukazovateľov sú zobrazené na obrázku 2. Superiorita dapagliflozínu v porovnaní s placebom nebola preukázaná pre MACE (p = 0,172). Združený renálny cieľový ukazovateľ a úmrtnosť zo všetkých príčin preto neboli súčasťou testovania na potvrdenie výsledkov.

Obrázok 2: Účinky liečby na primárne združené cieľové ukazovatele a ich komponenty a na sekundárne cieľové ukazovatele a komponenty



	dapagliflozín n (%) (n=8582)	placebo n (%) (n=8578)	pomer rizika (95 % IS)	p-hodnota
Primárne cieľové ukazovatele				
Zložené z hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie/kardiovaskulárnej smrti	417 (4,9)	496 (5,8)	0,83 (0,73; 0,95)	0,005
Zložené z kardiovaskulárnej smrti /infarktu myokardu/ischemickej cievnej mozgovej príhody	756 (8,8)	803 (9,4)	0,93 (0,84; 1,03)	0,172
Komponenty združených ukazovateľov				
Hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie	212 (2,5)	286 (3,3)	0,73 (0,61; 0,88)	<0,001
Kardiovaskulárna smrť	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82; 1,17)	0,830
Infarkt myokardu	393 (4,6)	441 (5,1)	0,89 (0,77; 1,01)	0,080
Ischemická cievna mozgová príhoda	235 (2,7)	231 (2,7)	1,01 (0,84; 1,21)	0,916
Sekundárne cieľové ukazovatele				
Združený renálny ukazovateľ	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 (0,67; 0,87)	<0,001
Renálne komponenty				
Pretrvávajúce zníženie eGFR	120 (1,4)	221 (2,6)	0,54 (0,43; 0,67)	<0,001
Ochorenie obličiek v terminálnom štádiu	6 (<0,1)	19 (0,2)	0,31 (0,13; 0,79)	0,013
Renálna smrť	6 (<0,1)	10 (0,1)	0,60 (0,22; 1,65)	0,324
Úmrtnosť zo všetkých príčin	529 (6,2)	570 (6,6)	0,93 (0,82; 1,04)	0,198

Združený renálny cieľový ukazovateľ definovaný ako: pretrvávajúci potvrdený pokles eGFR ≥ 40 % na eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 a/alebo ochorenie obličiek v terminálnom štádiu (dialýza ≥ 90 dní alebo transplantácia obličky, potvrdené pretrvávanie eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) a/alebo smrť z renálnych alebo kardiovaskulárnych príčin.
p-hodnoty sú dvojstranné. p-hodnoty pre sekundárny cieľový ukazovateľ a pre jednotlivé komponenty sú nominálne. Čas do prvej udalosti bol analyzovaný použitím Coxovho modelu proporcionálneho rizika. Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty je skutočný počet prvých udalostí pre každý komponent a nezapočítava sa do počtu udalostí v združenom cieľovom ukazovateli.
IS = interval spoľahlivosti.

Nefropatia
Dapagliflozín znížil výskyt udalostí ukazovateľa zloženého z potvrdeného pretrvávajúceho zníženia eGFR, ochorenia obličiek v terminálnom štádiu, smrti z renálnych alebo kardiovaskulárnych príčin. Rozdiel medzi skupinami bol ovplyvnený znížením v počte udalostí jednotlivých renálnych komponentov; pretrvávajúce zníženie eGFR, ochorenie obličiek v terminálnom štádiu a smrť z renálnych príčin (obrázok 2).

Pomer rizika (*hazard ratio*, HR) pre čas do nefropatie (pretrvávajúce zníženie eGFR, ochorenie obličiek v terminálnom štádiu a smrť z renálnych príčin) bol 0,53 (95 % IS 0,43; 0,66) pre dapagliflozín oproti placebu.

Dapagliflozín okrem toho znížil aj nový nástup pretrvávajúcej albuminúrie (HR 0,79 [95 % IS 0,72; 0,87]) a viedol k väčšej regresii makroalbuminúrie (HR 1,82 [95 % IS 1,51; 2,20]) v porovnaní s placebom.

Srdcové zlyhávanie

Štúdia DAPA-HF: Srdcové zlyhávanie so zníženou ejekčnou frakciou (LVEF ≤ 40 %)
Štúdia DAPA-HF (*Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure*) bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia u pacientov so srdcovým zlyhávaním (funkčná trieda II-IV podľa NYHA klasifikácie [*New York Heart Association*]) so zníženou ejekčnou frakciou (ejekčná frakcia ľavej komory [*left ventricular ejection*

fraction, LVEF] ≤ 40 %) navrhnutá na stanovenie účinku dapagliflozínu v porovnaní s placebom, po pridaní k základnej štandardnej liečbe, na výskyt smrti z kardiovaskulárnych príčin a zhoršenia srdcového zlyhávania.

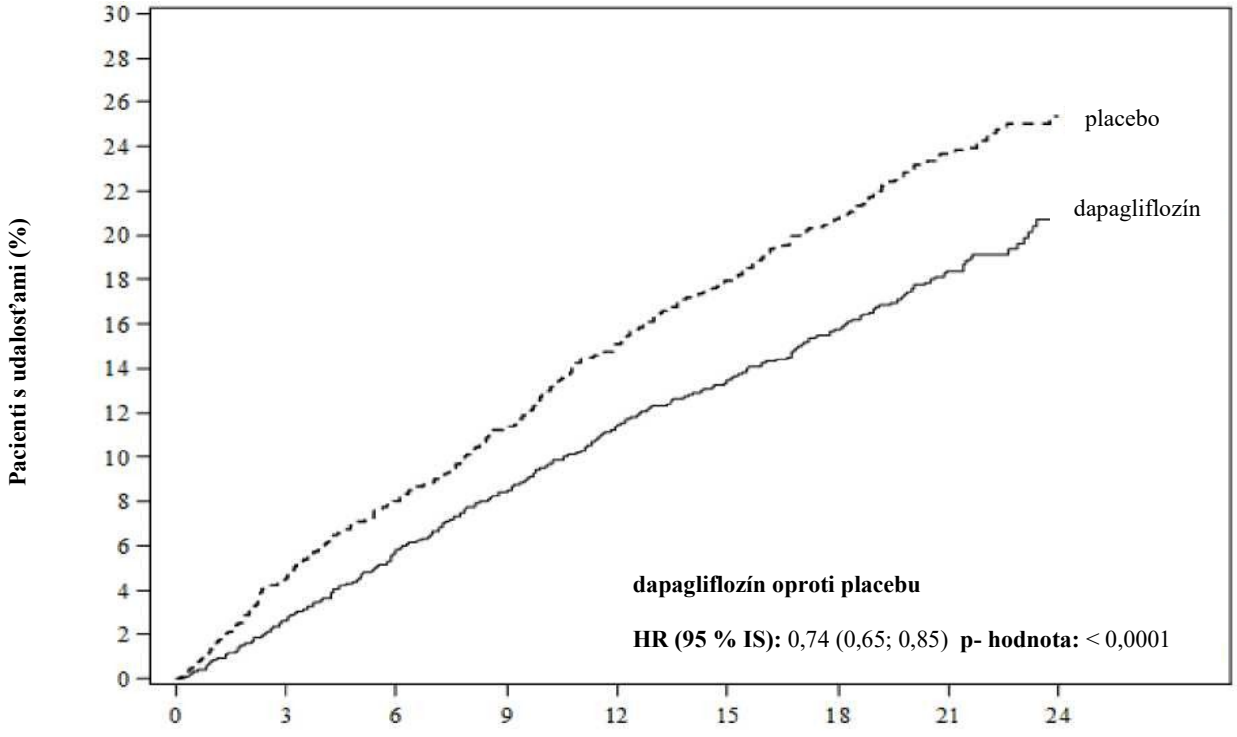
2 373 zo 4 744 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s 10 mg dapagliflozínu a 2 371 do skupiny s placebom a boli sledovaní počas mediánu 18 mesiacov. Priemerný vek populácie štúdie bol 66 rokov, 77 % bolo mužov.

Na začiatku štúdie malo 67,5 % pacientov srdcové zlyhávanie triedy NYHA II, 31,6 % triedy NYHA III a 0,9 % triedy NYHA IV, medián LVEF bol 32 %. 56 % prípadov srdcového zlyhávania bolo ischemických, 36 % bolo neischemických a 8 % bolo neznámej etiológie. V každej liečebnej skupine malo 42 % pacientov anamnézu diabetes mellitus 2. typu a ďalšie 3 % pacientov v každej skupine boli klasifikované ako pacienti s diabetom mellitus 2. typu na základe HbA1c ≥ 6,5 % pri vstupe do štúdie aj pri randomizácii. Pacienti sa liečili štandardnou liečbou; 94 % pacientov bolo liečených ACE-I, ARB alebo kombináciou inhibítora receptorov pre angiotenzín a inhibítora neprilyzínu (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*, ARNI; 11 %), 96 % betablokátorom, 71 % antagonistom mineralokortikoidných receptorov (*mineralocorticoid receptor antagonist*, MRA), 93 % diuretikom a 26 % malo implantovateľné zariadenie (s funkciou defibrilátora).

Do štúdie boli zahrnutí pacienti s eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2 pri vstupe do štúdie. Priemerná eGFR bola 66 ml/min/1,73 m^2, 41 % pacientov malo eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 a 15 % malo eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2.

Smrť z kardiovaskulárnych príčin a zhoršenie srdcového zlyhávania
Dapagliflozín v porovnaní s placebom preukázal superioritu v prevencii primárneho združeného cieľového ukazovateľa smrti z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie alebo urgentnej návštevy lekára pre srdcové zlyhávanie (HR 0,74 [95 % IS: 0,65; 0,85], p < 0,0001). Účinok bol pozorovaný včasne a pretrvával počas celého trvania štúdie (obrázok 3).

Obrázok 3: Čas do prvého výskytu združeného ukazovateľa smrti z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie alebo urgentnej návštevy lekára pre srdcové zlyhávanie



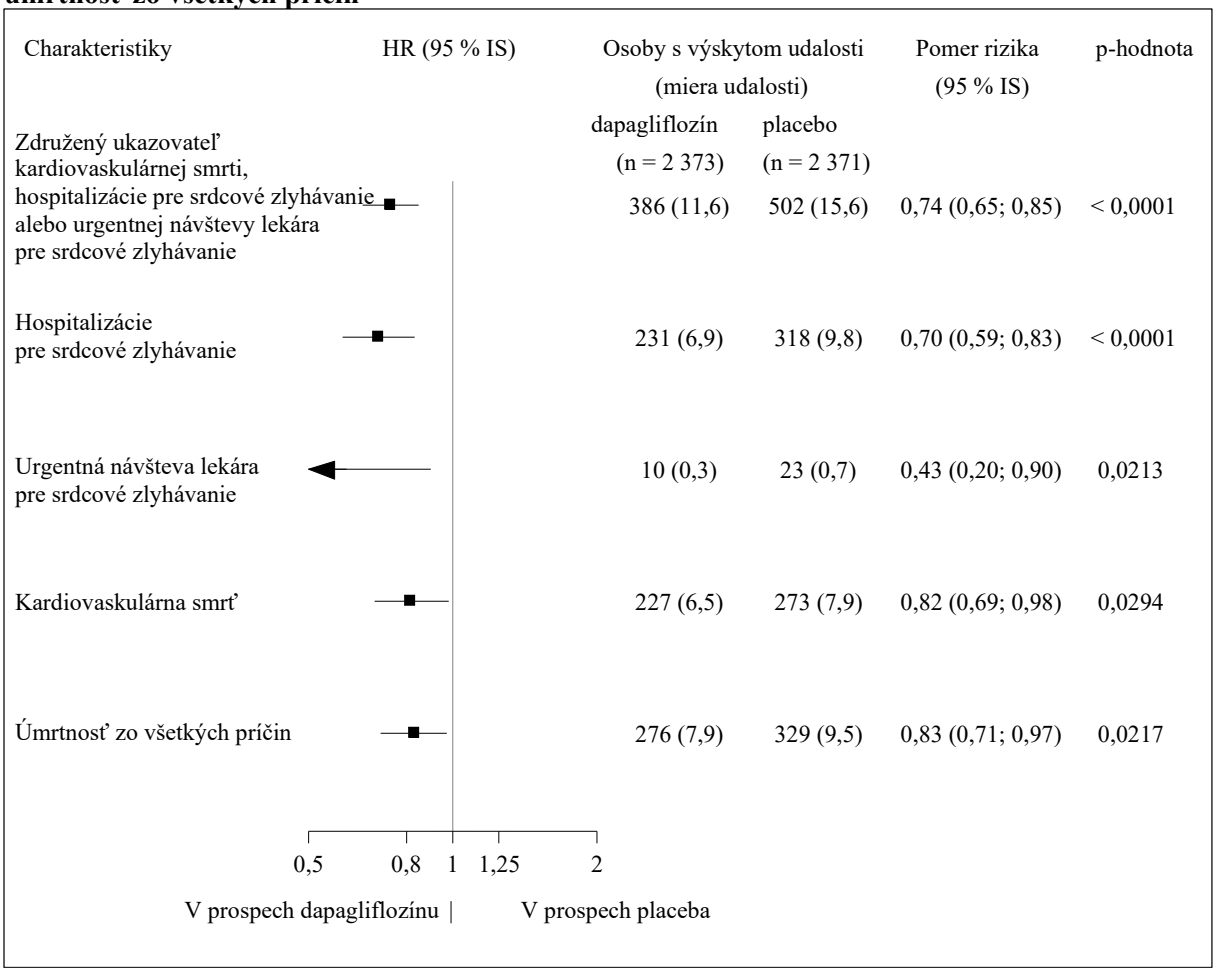
Rizikoví pacienti

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

Urgentná návšteva lekára pre srdcové zlyhávanie bola definovaná ako bezodkladné, neplánované lekárske vyšetrenie, napr. na pohotovosti a potreba liečby zhoršenia srdcového zlyhávania (inej ako iba zvýšenie dávky perorálnych diuretík).
Rizikoví pacienti predstavujú počet pacientov v riziku na začiatku obdobia.

Všetky tri komponenty primárneho združeného cieľového ukazovateľa individuálne prispeli k účinku liečby (obrázok 4). Vyskytlo sa niekoľko urgentných návštev lekára pre srdcové zlyhávanie.

Obrázok 4: Účinky liečby na primárny združený cieľový ukazovateľ, jeho komponenty a na úmrtnosť zo všetkých príčin



Urgentná návšteva lekára pre srdcové zlyhávanie bola definovaná ako bezodkladné, neplánované lekárske vyšetrenie, napr. na pohotovosti a potreba liečby zhoršenia srdcového zlyhávania (inej ako iba zvýšenie dávky perorálnych diuretík).
Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty je skutočný počet prvých udalostí pre každý komponent a nezapočítava sa do počtu udalostí v združenom cieľovom ukazovateli.
Miery udalostí sú uvedené ako počet osôb s výskytom udalosti na 100 pacientorokov sledovania.
p-hodnoty pre jednotlivé komponenty a úmrtnosť zo všetkých príčin sú nominálne.

Dapagliflozín tiež znížil celkový počet hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (prvej a opakujúcich sa) a smrti z kardiovaskulárnych príčin; v skupine s dapagliflozínom bolo 567 udalostí oproti 742 udalostiam v skupine s placebom (pomer miery výskytu udalostí [*Rate Ratio*] 0,75 [95 % IS: 0,65; 0,88], p = 0,0002).

Prínos liečby dapagliflozínom sa pozoroval u pacientov so srdcovým zlyhávaním s prítomným diabetom mellitus 2. typu alebo bez neho. Dapagliflozín znížil primárny združený cieľový ukazovateľ výskytu smrti z kardiovaskulárnych príčin a zhoršenia srdcového zlyhávania s HR 0,75 (95 % IS: 0,63; 0,90) u pacientov s diabetom a s HR 0,73 (95 % IS: 0,60; 0,88) u pacientov bez diabetu.

Prínos liečby dapagliflozínom oproti placebu na primárny cieľový ukazovateľ bol tiež konzistentný naprieč ďalšími kľúčovými podskupinami zahŕňajúcimi súbežnú liečbu srdcového zlyhávania, funkciu obličiek (eGFR), vek, pohlavie a región.

Výsledky hlásené pacientmi – príznaky srdcového zlyhávania
Účinok liečby dapagliflozínom na príznaky srdcového zlyhávania sa hodnotil pomocou celkového skóre príznakov dotazníka KCCQ-TSS (*Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*), ktorý kvantifikuje frekvenciu a závažnosť príznakov srdcového zlyhávania zahŕňajúcich únavu, periférny edém, dyspnoe a ortopnoe. Skóre sa pohybuje od 0 do 100, pričom vyššie skóre predstavuje lepší zdravotný stav.

Liečba dapagliflozínom viedla k štatisticky významnému a klinicky významnému prínosu týkajúcemu sa príznakov srdcového zlyhávania oproti placebu na základe stanovenia zmeny KCCQ-TSS v 8. mesiaci oproti východiskovej hodnote (pomer výhier [*Win Ratio*] 1,18 [95 % IS: 1,11; 1,26], p < 0,0001). K výsledkom prispela frekvencia príznaku aj záťaž spôsobená príznakom. Prínos sa pozoroval v zlepšení príznakov srdcového zlyhávania aj v prevencii zhoršenia príznakov srdcového zlyhávania.

V analýze respondentov bol podiel pacientov s klinicky významným zlepšením skóre KCCQ-TSS v 8. mesiaci oproti východiskovej hodnote, definovaným ako zlepšenie o 5 bodov alebo viac, vyšší v liečebnej skupine s dapagliflozínom v porovnaní s placebom. Podiel pacientov s klinicky významným zhoršením, definovaným ako zhoršenie o 5 bodov alebo viac, bol nižší v liečebnej skupine s dapagliflozínom v porovnaní s placebom. Prínosy pozorované pri dapagliflozíne pretrvali aj pri uplatnení konzervatívnejších limitov pre väčšiu klinicky významnú zmenu (tabuľka 10).

Tabuľka 10. Počet a percentuálny podiel pacientov s klinicky významným zlepšením a zhoršením skóre KCCQ-TSS v 8. mesiaci

Zmena v 8. mesiaci oproti východiskovej hodnote:	**dapagliflozín 10 mg n[a]=2 086**	**placebo n[a]=2 062**		
Zlepšenie	**n (%) so zlepšením[b]**	**n (%) so zlepšením[b]**	**Miera pravdepodobnosti[c] (95 % IS)**	**p-hodnota[f]**
≥5 bodov	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥10 bodov	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥15 bodov	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Zhoršenie	**n (%) so zhoršením[d]**	**n (%) so zhoršením[d]**	**Miera pravdepodobnosti[e] (95 % IS)**	**p-hodnota[f]**
≥5 bodov	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001
≥10 bodov	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001

[a] Počet pacientov so sledovaným skóre KCCQ-TSS alebo pacientov, ktorí umreli pred 8. mesiacom.
[b] Počet pacientov s pozorovaným zlepšením oproti východiskovej hodnote minimálne o 5, 10 alebo 15 bodov. Pacienti, ktorí umreli pred daným časovým bodom, sa započítavajú ako pacienti bez zlepšenia.
[c] Pre zlepšenie je miera pravdepodobnosti > 1 v prospech dapagliflozínu v dávke 10 mg.
[d] Počet pacientov s pozorovaným zhoršením oproti východiskovej hodnote minimálne o 5 alebo 10 bodov. Pacienti, ktorí umreli pred daným časovým bodom, sa započítavajú ako pacienti so zhoršením.
[e] Pre zhoršenie je miera pravdepodobnosti < 1 v prospech dapagliflozínu v dávke 10 mg.
[f] p-hodnoty sú nominálne.

Nefropatia
Vyskytlo sa niekoľko udalostí renálneho združeného cieľového ukazovateľa (potvrdené trvalé ≥ 50 % zníženie eGFR, ESKD alebo smrť z renálnych príčin); výskyt bol 1,2 % v skupine s dapagliflozínom a 1,6 % v skupine s placebom.

Štúdia DELIVER: Srdcové zlyhávanie s ejekčnou frakciou ľavej komory > 40 %
Štúdia DELIVER (*Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure*) bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia u pacientov vo veku ≥ 40 rokov so srdcovým zlyhávaním (funkčná trieda II-IV podľa NYHA klasifikácie) s LVEF > 40 % a dôkazom štrukturálneho ochorenia srdca, navrhnutá na stanovenie účinku dapagliflozínu v porovnaní s placebom, na výskyt smrti z kardiovaskulárnych príčin a zhoršenia srdcového zlyhávania.

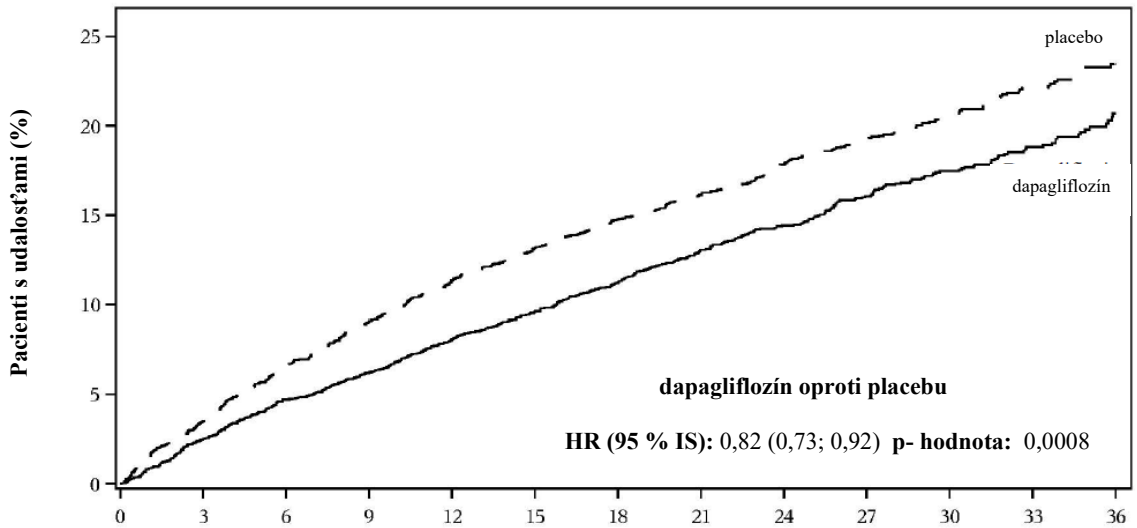
Zo 6 263 bolo 3 131 pacientov randomizovaných do skupiny s 10 mg dapagliflozínu a 3 132 do skupiny s placebom a boli sledovaní počas mediánu 28 mesiacov. Štúdia zahŕňala 654 (10 %) pacientov so subakútnym srdcovým zlyhávaním (definovaných ako randomizovaní počas hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie alebo do 30 dní po prepustení). Priemerný vek populácie štúdie bol 72 rokov a 56 % bolo mužov.

Na začiatku štúdie malo 75 % pacientov srdcové zlyhávanie triedy NYHA II, 24 % triedy NYHA III a 0,3 % triedy NYHA IV. Medián LVEF bol 54 %, 34 % pacientov malo LVEF ≤ 49 %, 36 % malo LVEF 50 – 59 % a 30 % malo LVEF ≥ 60 %. V každej liečebnej skupine malo 45 % pacientov diabetes mellitus 2. typu v anamnéze. Východisková liečba zahŕňala ACE-I/ARB/ARNI (77 %), betablokátory (83 %), diuretiká (98 %) a MRA (43 %).

Priemerná eGFR bola 61 ml/min/1,73 m^2, 49 % pacientov malo eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2, 23 % pacientov malo eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2 a 3 % malo eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2.

Dapagliflozín v porovnaní s placebom preukázal superioritu v prevencii primárneho združeného cieľového ukazovateľa smrti z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie alebo urgentnej návštevy lekára pre srdcové zlyhávanie (HR 0,82 [95 % IS: 0,73; 0,92], p = 0,0008) (obrázok 5).

Obrázok 5: Čas do prvého výskytu združeného ukazovateľa smrti z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie alebo urgentnej návštevy lekára pre srdcové zlyhávanie



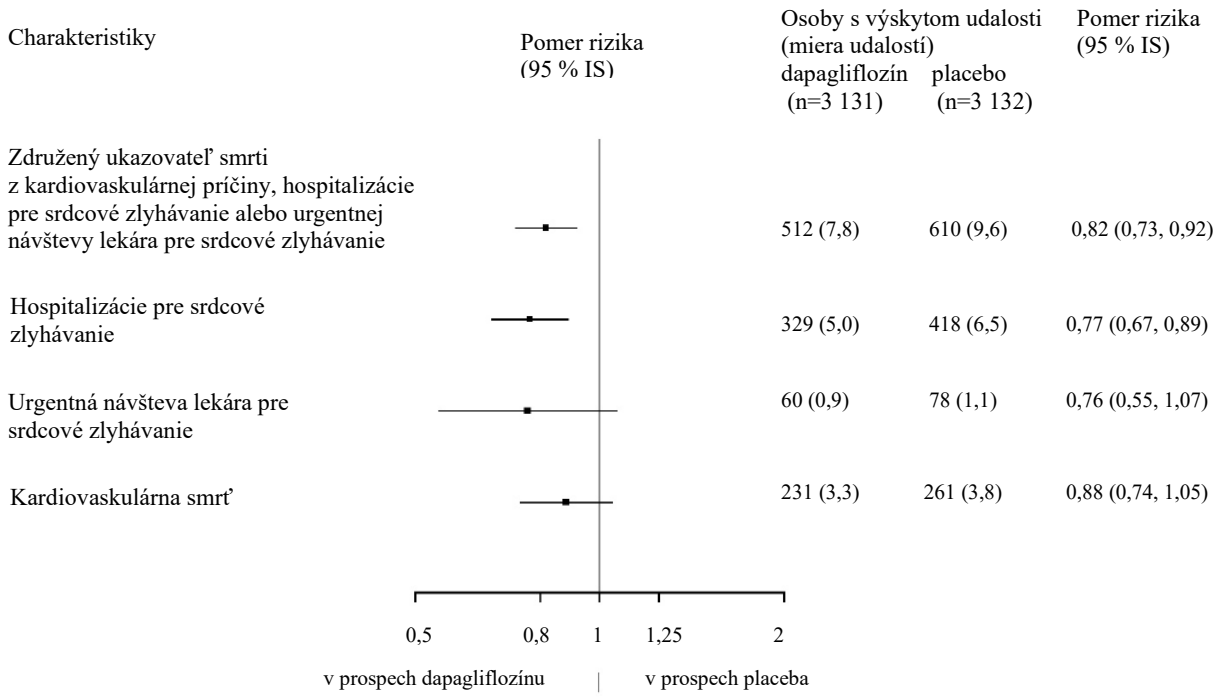
Rizikoví pacienti

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

Urgentná návšteva lekára pre srdcové zlyhávanie bola definovaná ako bezodkladné, neplánované lekárske vyšetrenie, napr. na pohotovosti a potreba liečby zhoršenia srdcového zlyhávania (inej ako iba zvýšenie dávky perorálnych diuretík). Rizikoví pacienti predstavujú počet pacientov v riziku na začiatku obdobia.

Obrázok 6 znázorňuje príspevok troch komponentov primárneho združeného cieľového ukazovateľa k účinku liečby.

Obrázok 6: Účinky liečby na primárny združený cieľový ukazovateľ a jeho komponenty



Urgentná návšteva lekára pre srdcové zlyhávanie bola definovaná ako bezodkladné, neplánované lekárske vyšetrenie, napr. na pohotovosti a potreba liečby zhoršenia srdcového zlyhávania (inej ako iba zvýšenie dávky perorálnych diuretík).
Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty je skutočný počet prvých udalostí pre každý komponent a nezapočítava sa do počtu udalostí v združenom cieľovom ukazovateli.
Miery udalostí sú uvedené ako počet osôb s výskytom udalosti na 100 pacientorokov sledovania.
Smrť z kardiovaskulárnych príčin, ktorá je tu prezentovaná ako súčasť primárneho cieľového ukazovateľa, bola tiež testovaná v rámci formálnej kontroly chýb typu 1 ako sekundárny cieľový ukazovateľ.

Dapagliflozín v porovnaní s placebom preukázal superioritu v znížení celkového počtu udalostí srdcového zlyhávania (definované ako prvá a opakovaná hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie alebo urgentná návšteva lekára pre srdcové zlyhávanie) a smrti z kardiovaskulárnych príčin; v skupine s dapagliflozínom bolo 815 udalostí oproti 1 057 udalostiam v skupine s placebom (pomer miery výskytu [*Rate Ratio*] 0,77 [95 % IS: 0,67; 0,89], p = 0,0003).

Prínos liečby dapagliflozínom oproti placebu na primárny cieľový ukazovateľ sa pozoroval vo všetkých podskupinách pacientov s LVEF ≤ 49 %, 50 – 59 % a ≥ 60 %. Účinky boli tiež konzistentné naprieč ďalšími kľúčovými podskupinami kategorizovanými napr. podľa veku, pohlavia, triedy NYHA, hladiny NT-proBNP, subakútneho stavu a stavu diabetu mellitus 2. typu.

Výsledky hlásené pacientmi – príznaky srdcového zlyhávania
Liečba dapagliflozínom viedla k štatisticky významnému prínosu týkajúcemu sa príznakov srdcového zlyhávania oproti placebu na základe stanovenia zmeny KCCQ-TSS v 8. mesiaci oproti východiskovej hodnote (pomer výhier [*Win Ratio*] 1,11 [95 % IS: 1,03; 1,21], p = 0,0086). K výsledkom prispela frekvencia príznaku aj záťaž spôsobená príznakom.

V analýzach respondentov bol podiel pacientov, u ktorých došlo k strednému (≥ 5 bodov) alebo veľkému (≥ 14 bodov) zhoršeniu skóre KCCQ-TSS oproti východiskovému stavu po 8 mesiacoch, nižší v liečebnej skupine s dapagliflozínom; 24,1 % pacientov s dapagliflozínom v porovnaní s 29,1 % pacientmi s placebom zaznamenalo stredné zhoršenie (pomer pravdepodobnosti 0,78 [95 % IS: 0,64; 0,95]) a 13,5 % pacientov s dapagliflozínom v porovnaní s 18,4 % pacientmi s placebom zaznamenalo veľké zhoršenie (pomer pravdepodobnosti 0,70 [95 % IS: 0,55; 0,88]). Podiel pacientov s malým až stredným zlepšením (≥ 13 bodov) alebo veľkým zlepšením (≥ 17 bodov) sa medzi liečebnými skupinami nelíšil.

Srdcové zlyhávanie v štúdiách DAPA-HF a DELIVER
V súhrnnej analýze štúdií DAPA-HF a DELIVER bol HR pre dapagliflozín v porovnaní s placebom pre združený cieľový ukazovateľ smrti z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie alebo urgentnej návštevy lekára pre srdcové zlyhávanie 0,78 (95 % IS: 0,72; 0,85), $p < 0,0001$. Účinok liečby bol v celom rozsahu LVEF konzistentný, bez oslabenia účinku podľa LVEF.

Vo vopred špecifikovanej súhrnnej analýze štúdií DAPA-HF a DELIVER na úrovni pacientov dapagliflozín v porovnaní s placebom znížil riziko smrti z kardiovaskulárnych príčin (HR 0,85 [95 % IS: 0,75; 0,96], $p = 0,0115$). K tomuto účinku prispeli obe štúdie.

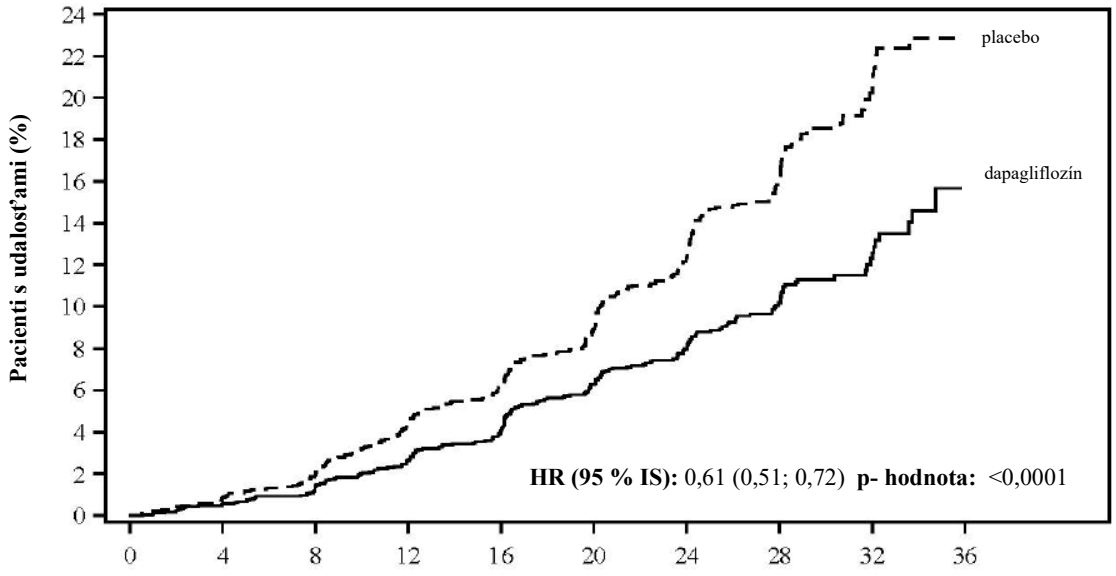
Chronické ochorenie obličiek
Štúdia DAPA-CKD (*Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease*) bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia u pacientov s chronickým ochorením obličiek (*chronic kidney disease*, CKD) s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 a albuminúriou (UACR ≥ 200 a ≤ 5 000 mg/g) navrhnutá na stanovenie účinku dapagliflozínu v porovnaní s placebom, po pridaní k základnej štandardnej liečbe, na výskyt združeného cieľového ukazovateľa pozostávajúceho z ≥ 50 % trvalého poklesu eGFR, ochorenia obličiek v terminálnom štádiu (*end stage kidney disease*, ESKD) (definované ako pretrvávajúca hodnota eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2, chronická dialyzačná liečba alebo transplantácia obličiek), smrti z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin.

2 152 zo 4 304 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s 10 mg dapagliflozínu a 2 152 do skupiny s placebom a boli sledovaní počas mediánu 28,5 mesiacov. V liečbe sa pokračovalo, ak počas štúdie eGFR poklesla k hladinám pod 25 ml/min/1,73 m^2 a liečba mohla pokračovať v prípadoch, keď bola potrebná dialýza.

Priemerný vek populácie štúdie bol 61,8 roka, 66,9 % bolo mužov. Na začiatku štúdie bola priemerná eGFR 43,1 ml/min/1,73 m^2 a medián UACR bol 949,3 mg/g, 44,1 % pacientov malo eGFR 30 až < 45 ml/min/1,73 m^2 a 14,5 % pacientov malo eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2. 67,5 % pacientov malo diabetes mellitus 2. typu. Pacienti sa liečili štandardnou liečbou; 97,0 % pacientov bolo liečených inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE-I) alebo blokátorom receptorov pre angiotenzín (ARB).

Štúdia bola z dôvodu účinnosti ukončená predčasne pred plánovanou analýzou na základe odporúčania nezávislej komisie pre monitorovanie údajov. Dapagliflozín v porovnaní s placebom preukázal superioritu v prevencii primárneho združeného cieľového ukazovateľa ≥ 50 % trvalého poklesu eGFR, dosiahnutia terminálneho štádia ochorenia obličiek, smrti z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin. Na základe Kaplanovej-Meierovej krivky času do prvého výskytu primárneho združeného cieľového ukazovateľa bol liečebný účinok viditeľný so začiatkom v 4. mesiaci a pretrvával až do konca štúdie (obrázok 7).

Obrázok 7: Čas do prvého výskytu primárneho združeného cieľového ukazovateľa ≥ 50 % trvalého poklesu eGFR, ochorenia obličiek v terminálnom štádiu, smrti z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin



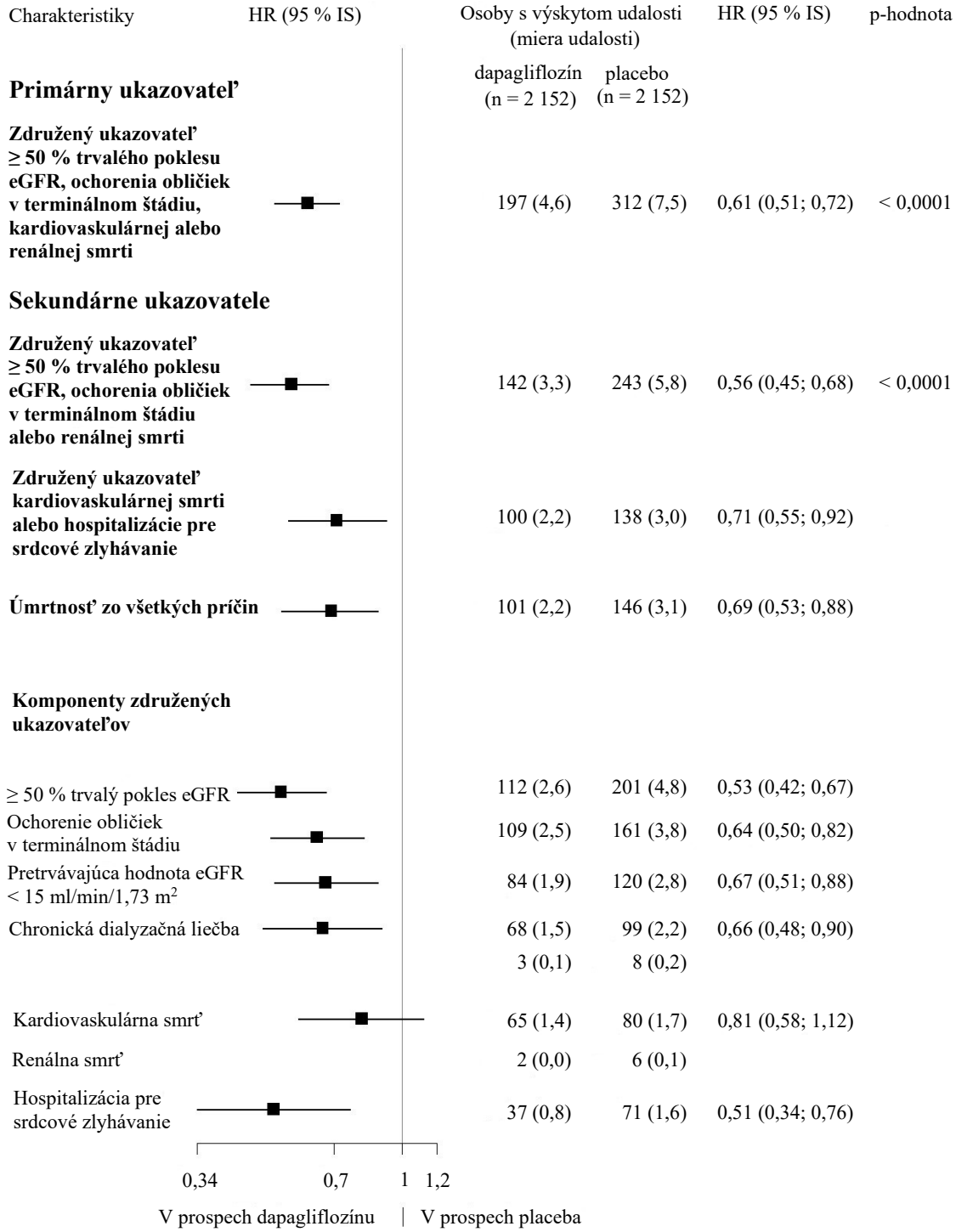
Rizikoví pacienti

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

Rizikoví pacienti predstavujú počet pacientov v riziku na začiatku obdobia.

Všetky štyri komponenty primárneho združeného cieľového ukazovateľa individuálne prispeli k účinku liečby. Dapagliflozín tiež znížil výskyt združeného cieľového ukazovateľa ≥ 50 % trvalého poklesu eGFR, ochorenia obličiek v terminálnom štádiu alebo smrti z renálnych príčin a združeného cieľového ukazovateľa smrti z kardiovaskulárnych príčin a hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie. Liečba dapagliflozínom zlepšila celkové prežívanie u pacientov s chronickým ochorením obličiek za významného zníženia úmrtnosti zo všetkých príčin (obrázok 8).

Obrázok 8: Účinky liečby na primárne a sekundárne združené cieľové ukazovatele, ich individuálne komponenty a na úmrtnosť zo všetkých príčin



Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty je skutočný počet prvých udalostí pre každý komponent a nezapočítava sa do počtu udalostí v združenom cieľovom ukazovateli.
Miery udalostí sú uvedené ako počet osôb s výskytom udalosti na 100 pacientorokov sledovania. Odhady pomeru rizika nie sú uvedené pre podskupiny s menej ako 15 udalosťami celkovo, spolu pre obe skupiny.

Prínos liečby dapagliflozínom bol konzistentný u pacientov s chronickým ochorením obličiek s diabetom mellitus 2. typu a bez diabetu. Dapagliflozín znížil primárny združený cieľový ukazovateľ ≥ 50 % trvalého poklesu eGFR, dosiahnutia terminálneho štádia ochorenia obličiek, smrti

z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin s HR 0,64 (95 % IS: 0,52; 0,79) u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a s HR 0,50 (95 % IS: 0,35; 0,72) u pacientov bez diabetu.

Prínos liečby dapagliflozínom oproti placebu na primárny cieľový ukazovateľ bol tiež konzistentný naprieč ďalšími kľúčovými podskupinami zahŕňajúcimi hladiny eGFR, vek, pohlavie a región.

Pediatrická populácia

Diabetes mellitus 2. typu
V klinickej štúdii u detí a dospievajúcich vo veku 10 – 24 rokov s diabetom mellitus 2. typu bolo 39 pacientov randomizovaných do skupiny s 10 mg dapagliflozínu a 33 pacientov do skupiny s placebom, ako prídavnej liečby k metformínu, inzulínu alebo kombinácii metformínu a inzulínu. Pri randomizácii bolo 74 % pacientov vo veku < 18 rokov. Upravená priemerná zmena HbA1c v 24. týždni oproti východiskovej hodnote pre dapagliflozín v porovnaní s placebom bola -0,75 % (95 % IS: -1,65; 0,15). Vo vekovej skupine < 18 rokov bola upravená priemerná zmena HbA1c pre dapagliflozín v porovnaní s placebom -0,59 % (95 % IS: -1,66; 0,48). Vo vekovej skupine ≥ 18 rokov bola priemerná zmena HbA1c oproti východiskovému stavu -1,52 % v skupine liečenej dapagliflozínom (n = 9) a 0,17 % v skupine s placebom (n = 6). Účinnosť a bezpečnosť boli podobné účinnosti a bezpečnosti pozorovaným v dospelej populácii liečenej dapagliflozínom. Bezpečnosť a znášanlivosť sa dodatočne potvrdili v 28-týždňovej rozšírenej štúdii bezpečnosti.

Srdcové zlyhávanie a chronické ochorenie obličiek
Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s dapagliflozínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v prevencii kardiovaskulárnych udalostí u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním a v liečbe chronického ochorenia obličiek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Dapagliflozín sa rýchlo a dobre absorboval po perorálnom podaní. Maximálne koncentrácie dapagliflozínu v plazme (c_{max}) sa zvyčajne dosiahli do 2 hodín od podania nalačno. Geometrický priemer hodnôt c_{max} a AUC_{τ} dapagliflozínu v rovnovážnom stave po podávaní jednej 10 mg dávky denne bol 158 ng/ml a 628 ng h/ml v uvedenom poradí. Absolútna biologická dostupnosť dapagliflozínu po podaní 10 mg dávky je 78 %. Pri podaní s jedlom s vysokým obsahom tuku v porovnaní s podaním nalačno sa c_{max} dapagliflozínu znížilo do 50 % a t_{max} predĺžilo približne o 1 hodinu, ale nezmenilo sa AUC. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné. Preto sa Fivotta môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Dapagliflozín sa približne v 91 % viaže na bielkoviny. Väzba na bielkoviny ostala pri rôznych chorobných stavoch nezmenená (napr. pri poruche funkcie obličiek alebo pečene). Priemerný distribučný objem dapagliflozínu v rovnovážnom stave bol 118 litrov.

Biotransformácia

Dapagliflozín sa značne metabolizuje, hlavne za vzniku dapagliflozín 3-O-glukuronidu, ktorý je inaktívnym metabolitom. Dapagliflozín 3-O-glukuronid alebo ďalšie metabolity sa nepodieľajú na účinkoch znižujúcich hladinu glukózy. Tvorba dapagliflozín 3-O-glukuronidu je sprostredkovaná UGT1A9, enzýmom, ktorý sa nachádza v pečeni a v obličkách, a metabolizmus sprostredkovaný CYP bol u ľudí menej významnou metabolickou cestou.

Eliminácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 10 mg dapagliflozínu zdravým osobám bol priemerný terminálny polčas dapagliflozínu v plazme ($t_{1/2}$) 12,9 hodín. Priemerný celkový systémový klírens dapagliflozínu podaného intravenózne bol 207 ml/min. Dapagliflozín a súvisiace metabolity sa eliminujú hlavne vylučovaným močom, s menej ako 2 % nezmeneného dapagliflozínu. Po podaní 50 mg dávky [^{14}C]-dapagliflozínu sa vylúčilo 96 %, 75 % v moči a 21 % v stolici. V stolici sa približne 15 % dávky vylúčilo v nezmenenej forme.

Linearita

Expozícia dapagliflozínu sa zvyšovala úmerne so zvyšujúcou sa dávkou v rozmedzí od 0,1 do 500 mg a jeho farmakokinetika sa nezmenila s časom pri opakovanom dennom podávaní až 24 týždňov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek
V rovnovážnom stave (20 mg dapagliflozínu jedenkrát denne počas 7 dní) bola priemerná systémová expozícia dapagliflozínu u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (určené meraním plazmatického klírensu iohexolu) o 32 %, 60 % a 87 % vyššia, v uvedenom poradí, ako u pacientov s diabetom mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek. 24-hodinové vylučovanie glukózy močom v rovnovážnom stave značne záviselo od funkcie obličiek a u pacientov s diabetom mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek sa vylúčilo 85 g glukózy/deň, u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek 52 g/deň, so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek 18 g/deň a so závažnou poruchou funkcie obličiek 11 g/deň. Vplyv hemodialýzy na expozíciu dapagliflozínu nie je známy. Účinok zníženej funkcie obličiek na systémovú expozíciu sa hodnotil na populačnom farmakokinetickom modeli. V súlade s predchádzajúcimi výsledkami bola modelom predpovedaná AUC vyššia u pacientov s chronickým ochorením obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek a významne sa nelíšila u pacientov s chronickým ochorením obličiek s diabetom mellitus 2. typu a bez diabetu.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B) boli priemerné hodnoty dapagliflozínu c_{max} o 12 % a AUC o 36 % vyššie ako u zdravých osôb v kontrolnej skupine. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) boli priemerné hodnoty dapagliflozínu c_{max} o 40 % a AUC o 67 % vyššie ako u zdravých osôb v kontrolnej skupine.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)
Zvýšenie expozície v závislosti od veku nie je klinicky významné u osôb do 70 rokov. Zvýšenú expozíciu je však možné očakávať kvôli zníženej funkcii obličiek súvisiacej s vekom. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vyvodenie záverov o expozícii u pacientov vo veku > 70 rokov.

Pediatrická populácia
Farmakokinetika a farmakodynamika (glykozúria) u detí s diabetom mellitus 2. typu vo veku 10 – 17 rokov boli podobné farmakokinetike a farmakodynamike pozorovaným u dospelých s diabetom mellitus 2. typu.

Pohlavie
Priemerná AUC_{ss} dapagliflozínu u žien bola odhadom približne o 22 % vyššia ako u mužov.

Rasová príslušnosť
V systémovej expozícii medzi belochmi, černochmi a aziatmi nie sú klinicky významné rozdiely.

Telesná hmotnosť
Zistilo sa, že expozícia dapagliflozínu sa znižuje so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Preto pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou môžu mať o trocha vyššiu expozíciu a pacienti s vyššou telesnou

hmotnosťou o trochu nižšiu expozíciu. Rozdiely v expozícii sa však nepovažujú za klinicky významné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a fertility neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Dapagliflozín nevyvolal nádory ani u myší ani u potkanov pri žiadnej z dávok hodnotených v rámci dvojročných štúdií karcinogenity.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Priame podávanie dapagliflozínu dojčeným mláďatám potkanov a nepriama expozícia v pokročilej brezivosti (v období zodpovedajúcom druhému a tretiemu trimestru gravidity vzhľadom na dozrievanie obličiek u ľudí) a počas dojčenia sú spojené so zvýšeným výskytom a/alebo závažnosťou dilatácie obličkovej panvičky a dilatácie tubulov u potomstva.

V štúdii juvenilnej toxicity, v ktorej sa dapagliflozín podával priamo mladým potkanom od 21. do 90. dňa po narodení, sa zaznamenala dilatácia obličkovej panvičky a tubulov pri všetkých hladinách dávok, expozície mláďat pri najnižšej testovanej dávke boli ≥ 15-násobkom maximálnej odporúčanej dávky u ľudí. Tieto zistenia súviseli so zvýšením hmotnosti obličiek závislým od dávky a s makroskopickým zväčšením obličiek pozorovaným pri všetkých dávkach. Dilatácia obličkovej panvičky a tubulov pozorovaná u mláďat v priebehu približne 1 mesiaca zotavovania nevymizla úplne.

V samostatnej štúdii prenatálneho a postnatálneho vývinu sa dapagliflozín podával brezivým samiciam potkanov od gestačného dňa 6 po postnatálny deň 21 a mláďatá boli lieku nepriamo vystavené *in utero* a počas dojčenia. (Vykonala sa satelitná štúdia na stanovenie expozície dapagliflozínu v mlieku a u mláďat). Zistil sa zvýšený výskyt alebo závažnosť dilatácie obličkovej panvičky u dospelých potomkov liečených samíc, hoci iba pri najvyšších testovaných dávkach (expozície pre samice-matky predstavovali 1 415-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí a pre mláďatá 137-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí). Ďalšia vývinová toxicita bola obmedzená na zníženie telesnej hmotnosti mláďat v závislosti od dávky a pozorovala sa iba pri dávkach ≥ 15 mg/kg/deň (expozícia mláďat ≥ 29-násobne vyššia ako hodnoty u ľudí pri maximálnych odporúčaných dávkach). Toxicita pre brezivé samice bola zrejmá iba pri najvyšších testovaných dávkach a bola obmedzená na prechodné zníženie telesnej hmotnosti a spotrebu potravy pri danej dávke. Hladina, pri ktorej nebol pozorovaný žiadny nežiaduci účinok (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) na vývinovú toxicitu, najnižšia testovaná dávka, súvisí so systémovou expozíciou brezivých samíc mnohonásobnej dávke, ktorá je približne 19-násobkom hodnoty u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke.

V ďalších štúdiách zameraných na embryofetálny vývin potkanov a králikov sa dapagliflozín podával v obdobiach predstavujúcich hlavné obdobia organogenézy u každého z druhov. Pri žiadnej testovanej dávke sa nezistila toxicita pre brezivé samice králikov ani toxicita ovplyvňujúca vývin králikov; najvyššia testovaná dávka súvisí so systémovou expozíciou pri približne 1 191-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí. U potkanov dapagliflozín nevykazoval ani embryoletálny ani teratogénny účinok pri expozícii do 1 441-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
mikrokryštalická celulóza
laktóza
krospovidón, typ A
bezvodý koloidný oxid kremičitý

stearát horečnatý

Filmový obal
polyvinylalkohol (E 1203)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350/PEG (E 1521)
mastenec (E 553b)
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fivotta 5 mg filmom obalené tablety
OPA/Al/PVC/Al blistre po 10 filmom obalených tabliet. Balenie s 30 filmom obalenými tabletami (3 blistre), 60 filmom obalenými tabletami (6 blistrov) alebo 90 filmom obalenými tabletami (9 blistrov).

Fivotta 10 mg filmom obalené tablety
OPA/Al/PVC/Al blistre po 10 filmom obalených tabliet. Balenie s 30 filmom obalenými tabletami (3 blistre), 60 filmom obalenými tabletami (6 blistrov) alebo 90 filmom obalenými tabletami (9 blistrov).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Fivotta 5 mg filmom obalené tablety: 18/0400/26-S
Fivotta 10 mg filmom obalené tablety: 18/0401/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026