

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Форксига 5 mg филм-обложени таблети
Форксига 10 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Форксига 5 mg филм-обложени таблети

Една таблета содржи 5 mg дапаглифлозин во форма на дапаглифлозин пропанедиол монохидрат.

Експципиенси со познат ефект

Една таблета од 5 mg содржи 25 mg лактоза.

Форксига 10 mg филм-обложени таблети

Една таблета содржи 10 mg дапаглифлозин во форма на дапаглифлозин пропанедиол монохидрат.

Експципиенси со познат ефект

Една таблета од 10 mg содржи 50 mg лактоза.

За целата листа на помошни супстанции погледнете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Форксига 5 mg филм-обложени таблети

Жолти, биконвексни, округли, филм-обложени таблети со дијаметар од 0.7 cm, со изгравирано „5“ на едната страна и „1427“ на другата страна од таблетата.

Форксига 10 mg филм-обложени таблети

Жолти, биконвексни, филм-обложени таблети со форма на ромб со дијагонали од приближно 1.1 x 0.8 cm, со изгравирано „10“ на едната страна и „1428“ од другата страна од таблетата.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Дијабетес мелитус тип 2

Форксига е индициран кај возрасни и деца на возраст од 10 години и повеќе за третман на недоволно контролиран дијабетес мелитус тип 2 како дополнување на соодветната диета и вежбање.

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

За резултатите од студијата во однос на комбинацијата на терапии, ефектите врз гликемиската контрола, кардиоваскуларните и реналните ефекти и испитуваните популации, видете ги деловите 4.4, 4.5 и 5.1.

Срцева инсуфициенција

Форксига е индициран кај возрасни за третман на симптоматска хронична срцева инсуфициенција.

Хронична ренална болест

Форксига е индициран кај возрасни пациенти за третман на хронична ренална болест.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дијабетес мелитус тип 2

Препорачаната доза е 10 mg дапаглифлозин, еднаш на ден.



Кога дапаглифлозин се користи во комбинација со инсулин или инсулински секретагог, како сулфониуреа, може да се размисли за примена на пониска доза на инсулин или инсулински секретагог со цел да се намали ризикот од хипогликемија (видете делови 4.5 и 4.8).

Срцева инсуфициенција

Препорачаната доза е 10 mg дапаглифлозин, еднаш на ден.

Хронична ренална болест

Препорачаната доза е 10 mg дапаглифлозин, еднаш на ден.

Посебни популации

Ренално оштетување

Нема потреба од прилагодување на дозата врз основа на реналната функција.

Поради ограниченото искуство, не се препорачува да се започне со третман со дапаглифлозин кај пациенти со $GFR < 25$ ml/мин.

Кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2, ефикасноста на дапаглифлозин во намалување на гликозата е намалена кога стапката на гломеруларна филтрација (GFR) е < 45 ml/мин и веројатно е отсутна кај пациенти со тешко ренално оштетување. Затоа, доколку GFR падне под 45 mL/мин, треба да се размисли за примена на дополнителен третман за намалување на гликозата кај пациентите со дијабетес мелитус тип 2, доколку е потребна дополнителна контрола на гликемијата (видете делови 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Хепатално оштетување

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

Постари лица (≥ 65 години)

Не се препорачува прилагодување на дозата врз основа на возраста.

Педијатриска популација

Не е потребно прилагодување на дозата за третман на дијабетес тип 2 кај деца на возраст ≥ 10 години (видете делови 5.1 и 5.2). нема достапни податоци за примена на лекот кај деца на возраст под 10 години.

Сеуште не утврдена безбедноста и ефикасноста од употреба на дапаглифлозин за третман на срцева инсуфициенција или за третман на хронична ренална болест кај деца на возраст < 18 години. Нема достапни податоци

Начин на администрација

Форксига се зема орално, еднаш на ден, во секое време од денот, со или без храна. Таблетите треба да се проголтаат цели.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на некој од експииенсите наведени во делот 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

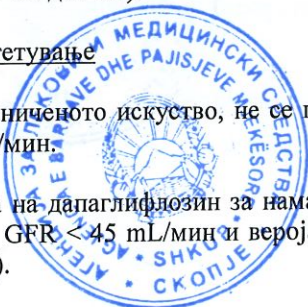
Општо

Дапаглифлозин не треба да се користи кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1 (видете „Дијабетична кетоацидоза“ во дел 4.4).

Ренално оштетување

Поради ограниченото искуство, не се препорачува да се започне со третман со дапаглифлозин кај пациенти со $GFR < 25$ ml/мин.

Ефикасноста на дапаглифлозин за намалување на гликозата зависи од функција на бубрезите и е намалена кај пациенти со $GFR < 45$ mL/мин и веројатно е отсутна кај пациенти со тешко ренално оштетување (види делови 4.2, 5.1 и 5.2).



Во една студија кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 со умерено ренално оштетување ($GFR < 60 \text{ mL/мин}$), поголем дел од пациентите третирани со дапаглифлозин имале несакани реакции на зголемување на креатининот, фосфорот, паратироидниот хормон (PTH) и хипотензија, споредено со плацебо.

Хепатално оштетување

Има ограничено искуство од клинички студии кај пациенти со хепатално оштетување. Изложеноста на дапаглифлозин е зголемена кај пациенти со тешко хепатално оштетување (видете делови 4.2 и 5.2).

Употреба кај пациенти со ризик од деплеција на волуменот и/или хипотензија

Поради механизмот на дејство, дапаглифлозин ја зголемува диурезата што може да доведе до умерено намалување на крвниот притисок забележано во клиничките студии (види дел 5.1). Овој ефект може да е поизразен кај пациенти со многу високи концентрации на гликоза во крвта.

Потребна е претпазливост кај пациентите за кои падот на крвниот притисок предизвикан од дапаглифлозин може да претставува ризик, како што се пациентите на антихипертензивна терапија со историја на хипотензија или постарите пациенти.

Во случај на интеркурентни состојби кои можат да доведат до намалување на волуменот (на пр. гастроинтестинални нарушувања), се препорачува внимателно следење на состојбата на волуменот (на пример, физички преглед, мерење на крвен притисок, лабораториски тестови вклучително одредување на хематокрит и електролити). Кај пациентите кај кои дошло до деплеција на волуменот се препорачува привремен прекин на третманот со дапаглифлозин се додека не се коригира намалувањето (види дел 4.8).

Дијабетична кетоацидоза

Пријавени се ретки случаи на дијабетична кетоацидоза (ДКА), вклучително и опасни по живот и фатални случаи, кај пациенти третирани со инхибитори на натриум-гликоза ко-транспортер 2 (SGLT2), вклучително и дапаглифлозин. Голем број од случаите биле со атипична презентација на состојбата, со само умерено зголемени вредности на гликозата во крвта, под 14 mmol/L (250 mg/dL).

Ризикот од дијабетична кетоацидоза мора да се земе предвид во случај на појава на неспецифични симптоми како гадење, повраќање, анорексија, абдоминална болка, прекумерна жед, отежнато дишење, конфузија, невообичаен замор или поспаност. Доколку се јават овие симптоми пациентите треба веднаш да се проценат за кетоацидоза, независно од плазматското ниво на гликоза.

Кај пациентите со суспектна или дијагностицирана ДКА, третманот со дапаглифлозин треба веднаш да се прекине.

Третманот треба привремено да се прекине кај пациенти кои се хоспитализирани заради големи хируршки интервенции или акутна сериозна болест. Кај овие пациенти се препорачува следење на кетоните. Одредувањето на нивото на кетони во крвта се претпочита во однос на нивото на кетони во урината. Третманот со дапаглифлозин може повторно да се воведи кога вредностите на кетоните ќе се нормализираат и состојбата на пациентот ќе се стабилизира.

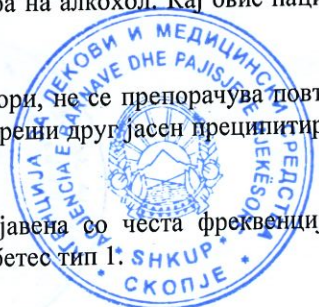
Пред да се започне со дапаглифлозин, треба да се земат предвид потенцијалните предиспонирачки фактори за кетоацидоза во историјата на пациентот.

Во пациенти кои може да се изложени на повисок ризик од ДКА се вклучени пациенти со ниска функционална резерва на бета-клетките (на пример, пациенти со дијабетес тип 2 со низок С-пептид или латентен автоимун дијабетес кај возрасни (LADA) или пациенти со историја на панкреатитис), пациенти со состојби кои водат до ограничен внес на храна или тешка дехидрација, пациенти кај кои дозите на инсулин се намалени и пациенти со зголемени потреби за инсулин поради акутна болест, операција или злоупотреба на алкохол. Кај овие пациенти треба внимателно да се користат инхибиторите на SGLT2.

Кај пациентите кај кои се јавила ДКА за време на третман со SGLT2 инхибитори, не се препорачува повторно започнување со третман со SGLT2 инхибитор освен доколку не се утврди и разрешат друг јасен преципитирачки фактор.

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

Некротизирачки фасциитис на перинеумот (Фурниерова гангрена)



Пријавени се постмаркетиншки случаи на некротизирачки фасциитис на перинеумот (исто така познат како Фурниеова гангрена) кај женски и машки пациенти кои употребуваат инхибитори на SGLT2 (види дел 4.8). Ова е редок, но сериозен и потенцијално опасен по живот настан за кој е потребна итна хируршка интервенција и антибиотски третман.

Пациентите треба да се советуваат да побараат лекарска помош доколку им се јави комбинација од симптоми на болка, преосетливост, еритема или оток во пределот на гениталиите или перинеумот, придружено со треска или малаксаност. Треба да се земе во предвид дека на некротизирачки фасциитис може да му претходат или уро-генитална инфекција или перинеален апсцес. При суспектна Фурниерова гангрена, третманот со Форксига треба да се прекине и да се започне навремено лекување (вклучувајќи антибиотици и хируршки дебридман).

Инфекции на уринарниот тракт

Уринарната екскреција на гликоза може да е асоцирана со зголемен ризик од инфекција на уринарниот тракт; заради тоа, при третман на пиелонефритис или уросепса треба да се земе во предвид привремен прекин на третманот со дапаглифлозин.

Постари лица (≥ 65 години)

Постарите пациенти може да се изложени на поголем ризик од деплеција на волуменот и се со поголема веројатност да примаат диуретици.

Кај постарите пациенти постои поголема веројатност да имаат нарушена ренална функција и/или да се на третман со антихипертензивни лекови кои може да доведат до промени во бубрежната функција како што се инхибитори на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (ACE-I) и блокатори на рецепторот на ангиотензин II тип I (ARB).

За постарите лица важат истите препораки за бубрежната функција како и за сите пациенти (види делови 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

Срцева инсуфициенција

Искуството со дапаглифлозин кај NYHA класа IV е ограничено.

Инфилтративна кардиомиопатија

Не се испитувани пациенти со инфилтративна кардиомиопатија.

Хронична ренална болест

Нема искуство со примена на дапаглифлозин за третман на хронична бубрежна болест кај пациенти без дијабетес кои немаат албуминурија. Пациентите со албуминурија може да имаат поголема корист од третманот со дапаглифлозин.

Зголемен хематокрит

Зголемен хематокрит е забележан при третман со дапаглифлозин (види дел 4.8). Пациентите со изразени покачувања на хематокритот треба да се следат и испитуваат за основна хематолошка болест.

Ампутации на долните екстремитети

Во долготрајните, клинички студии со инхибитори на SGLT2 забележан е пораст на случаите на ампутација на долните екстремитети (првенствено на палецот). Не е познато дали ова претставува ефект на класата на лекот. Пациентите со дијабетес важно е да се советуваат за рутинска превентивна нега на стапалата.

Лабораториска анализа на урината

Поради механизмот на дејство на лекот, пациентите на терапија со Форксига ќе бидат позитивни за гликоза во урината.

Лактоза

Таблетите содржат лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, тотален дефицит на лактаза или малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го земаат овој медицински производ.



4.5 Интеракции со други лекови и други видови на интеракции

Фармакодинамски интеракции

Диуретици

Дапаглифлозин може да го потенцира диуретичниот ефект на тиазидните и диуретиците на јамката и може да го зголеми ризикот од дехидрација и хипотензија (види дел 4.4).

Инсулин и инсулински секретогози

Инсулинот и инсулинските секретогози, како сулфониуреата, предизвикуваат хипогликемија. Заради тоа, кога се користат во комбинација со дапаглифлозин кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 може да е потребно да се даде пониска доза на инсулин или инсулински секретогог со цел да се намали ризикот од хипогликемија (види делови 4.2 и 4.8).

Фармакокинетски интеракции

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

Во *in vitro* студиите, дапаглифлозин не ги инхибирал ниту цитохром P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ниту ги индуцирал CYP3A6, или CYP2A6. Заради тоа, не се очекува дапаглифлозин да го промени метаболниот клиренс на истовремено администрираните медицински производи кои се метаболизираат од овие ензими.

Ефект на други лекови врз дапаглифлозин

Студиите за интеракции спроведени кај здрави испитаници, со примена воглавно на дизајн на единечна доза, укажуваат дека метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, воглибоза, хидрохлоротиазид, буметанид, валсартан или симвастатин не влијаат врз фармакокинетиката на дапаглифлозин.

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

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

Ефект на дапаглифлозин врз други лекови

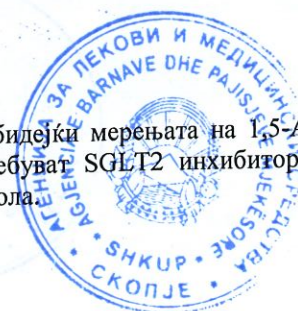
Дапаглифлозин може да ја зголеми реналната екскреција на литиум и да доведе до намалување на нивото на литиум во крвта. По започнувањето на третманот со дапаглифлозин и при промени на дозата треба почесто да се следи серумската концентрација на литиум. Ве молиме упатете го пациентот кај доктор кој препишува литиум за да се следи концентрацијата на литиум во серумот.

Во студиите за интеракции спроведени кај здрави испитаници, со примена воглавно на дизајн на единечна доза, дапаглифлозин не ја променил фармакокинетиката на метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, хидрохлоротиазид, буметанид, валсартан, дигоксин (P-гр супстрат) или варфарин (S-варфарин, супстрат на CYP2C9), или антикоагулаторните ефекти на варфарин мерени преку INR. Комбинацијата на единечна доза дапаглифлозин 20 mg и симвастатин (CYP3A4 супстрат) резултирала со зголемување на AUC на симвастатин за 19% и зголемување на AUC на симвастатинска киселина за 31%. Зголемувањето на изложеноста на симвастатин и симвастатинска киселина не се смета за клинички релевантно.

Интерференција со анализата на 1,5-анхидроглуцитол (1,5-AG).

Не се препорачува следење на гликемиската контрола со анализа на 1,5-AG бидејќи мерењата на 1,5-AG се несигурни за проценката на гликемиската контрола кај пациенти кои употребуваат SGLT2 инхибитори. Се препорачува употреба на алтернативни методи за следење на гликемиската контрола.

Педијатриска популација



Студии за интеракции се изведени само кај возрасни.

4.6 Фертилитет, бременост и доене

Бременост

Нема податоци за употребата на дапаглифлозин кај бремени жени. Студиите на стаорци покажале токсичност за бубрегот во развој во временскиот период што соодветствува на втор и трет триместар од бременост кај луѓе (види дел 5.3). Затоа, употребата на дапаглифлозин не се препорачува за време на вториот и третиот триместар од бременост.

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

Доене

Не е познато дали дапаглифлозин и/или неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко. Достапните фармакодинамски/токсиколошки податоци кај животни покажале екскреција на дапаглифлозин/метаболити во млекото, како и фармаколошки посредувани ефекти кај доените младенчиња (види дел 5.3). Ризикот за новородените/доенчињата не може да се исклучи. Дапаглифлозин не треба да се користи за време на доене.

Фертилитет

Не е испитан ефектот на дапаглифлозин врз плодноста кај луѓе. Дапаглифлозин не покажал никакви ефекти врз плодноста во која било испитана доза кај машки и женски стаорци.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

Форсига нема или има незначително влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Пациентите треба да бидат предупредени за ризикот од хипогликемија кога дапаглифлозин се користи во комбинација со сулфонилуреа или инсулин.

4.8 Несакани дејства

Збиен приказ на безбедносниот профил

Дијабетес мелитус тип 2

Во клиничките студии за дијабетес тип 2, повеќе од 15.000 пациенти биле третирани со дапаглифлозин.

Примарната проценка на безбедноста и подносливоста на лекот била спроведена во претходно специфицирана збирна анализа на податоците од 13 краткотрајни (до 24 недели) плацебо контролирани студии со 2.360 испитаници третирани со дапаглифлозин 10 mg и 2.295 третирани со плацебо.

Во студијата за кардиоваскуларни исходи на дапаглифлозин кај дијабетес мелитус тип 2 (Студија DECLARE, види дел 5.1), 8.574 пациенти примиле дапаглифлозин 10 mg и 8.569 добиле плацебо за средно време на изложеност од 48 месеци. Вкупно, изложеноста на дапаглифлозин била 30.623 пациент-години.

Најчесто пријавени несакани реакции низ клиничките студии биле генитални инфекции.

Срцева инсуфициенција

Во студијата за кардиоваскуларен исход на дапаглифлозин кај пациенти со срцева инсуфициенција со намалена ежекциона фракција (студија DAPA-HF), 2.368 пациенти биле третирани со дапаглифлозин 10 mg и 2.368 пациенти со плацебо за просечно време на изложеност од 18 месеци. Популацијата на пациенти вклучувала пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и без дијабетес, и пациенти со $eGFR \geq 30 \text{ mL/мин/1.73 m}^2$. Во студијата за кардиоваскуларен исход на дапаглифлозин кај пациенти со срцева инсуфициенција со лево вентрикуларна ежекциона фракција $> 40\%$ (DELIVER), 3.126 пациенти биле третирани со дапаглифлозин 10 mg и 3.127 пациенти со плацебо за средно време на експозиција од 27 месеци. Популацијата на пациенти вклучувала пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и без дијабетес, и пациенти со $eGFR \geq 25 \text{ mL/мин/1.73 m}^2$.

Вкупниот безбедносен профил на дапаглифлозин кај пациенти со срцева инсуфициенција бил во согласност со познатиот безбедносен профил на дапаглифлозин.

Хронична ренална болест

Во студијата за реналниот исход на дапаглифлозин кај пациенти со хронична болест на бубрезите (DAPA-CKD), 2.149 пациенти биле третирани со дапаглифлозин 10 mg и 2.149 пациенти со плацебо за просечно време на експозиција од 27 месеци. Популацијата на пациенти вклучувала пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и без

дијабетес, со $eGFR \geq 25$ до ≤ 75 mL/мин/1.73 m² и албуминурија (однос на креатинин албумин во урината [UACR] ≥ 200 и ≤ 5000 mg/g). Третманот бил продолжен ако $eGFR$ паднела на нивоа пониски од 25 mL/мин/1.73 m².

Вкупниот безбедносен профил на дапаглифлозин кај пациенти со хронична ренална болест бил во согласност со познатиот безбедносен профил на дапаглифлозин.

Табеларен приказ на несаканите ефекти

Следните несакани дејства се регистрирани за време на плацебо-контролираните клинички студии и при следењето по пуштањето на лекот во промет. Ниту едно од нив не било асоцирано со дозата. Несаканите ефекти наведени подолу се класифицирани според фреквенцијата и SOC класификацијата на системи и органи (SOC). Според зачестеноста несаканите ефекти се поделени во следните категории: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), повремени ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10.000$), непознати (не може да се проценат од достапните информации).

Табела 1. Несакани дејства од плацебо-контролираните клинички студии^a и по пуштањето на лекот во промет

Класи на органи и системи	Многу често	Често [*]	Повремено ^{**}	Ретко	Многу ретко
Инфекции и инфестации		Вулвовагинитис, баланитис и сродни генитални инфекции ^{*,b,c} Инфекции на уринарниот систем ^{*,b,d}	Фунгална инфекција ^{**}		Некротизирачки фасциитис на перинеумот (Фурниерова гангрена) ^{b,i}
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Хипогликемија (кога се користи со сулфонилуреа или инсулин) ^b		Деплеција на волумен ^{b,c} Жед ^{**}	Дијабетична кетоацидоза (кога се применува при дијабетес мелитус тип 2) ^{b,i,k}	
Нарушување на нервниот систем		Вртоглавица			
Гастроинтестинални и нарушувања			Констипација ^{**} Сува уста ^{**}		
Нарушување на кожата и поткожното ткиво		Исип ^l			Ангиоедем
Нарушување на мускулите, коските и сврзното ткиво		Болка во грбот [*]			
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем		Дизурија Полиурија ^{*,f}	Ноктурија ^{**}		Тубулоинтерстицијск и нефритис
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката			Вулвовагинален пруритус ^{**} Генитален пруритус ^{**}		
Лабораториски анализи		Зголемен хематокрит ^g Намален ренален клиренс на креатинин на почеток од третманот ^b Дислипидемија ^h	Зголемен креатинин во крвта на почеток од третманот ^{*,b} Зголемено ниво на уреа во крвта Намалена телесна тежина ^{**}		

^aТабелата покажува до 24-неделни (краткорочни) податоци независно од гликемиската контрола.

^bВидете го соодветниот дел подолу за дополнителни информации.

^cВулвовагинитис, баланитис и слични генитални инфекции вклучуваат, на пр. предефинираните претпочитани термини: вулвовагинална микотична инфекција, вагинална инфекција, баланитис, габична генитална инфекција, вулвовагинална кандидијаза, вулвовагинитис, баланитис кандида, генитална кандидијаза, генитална инфекција, генитална инфекција кај мажи, инфекција на пенисот, вулвитис, бактериски вагинитис, апцес.

^dИнфекцијата на уринарниот систем ги вклучува следните претпочитани термини, наведени по редослед на пријавена фреквенција: инфекција на уринарниот систем, циститис, инфекција на уринарниот систем од ешерихија, инфекција на генитоуринарниот систем, пиелонефритис, тригонитис, уретритис, инфекција на бубрезите и простатитис.

^eДеплеција на волуменот вклучува, на пр. предефинираните претпочитани термини: дехидрација, хиповолемија, хипотензија.

^fПолиурија ги вклучува претпочитаните термини: полакиурија, полиурија, зголемена количина на измокрена урина.

^gПросечните промени од почетната вредност на хематокритот биле 2.30% за дапаглифлозин 10 mg наспроти -0.33% за плацебо. Вредности на хематокрит >55% биле пријавени кај 1.3% од испитаниците третирани со дапаглифлозин 10 mg наспроти 0.4% од испитаниците со плацебо.

^hПросечната процентуална промена од почетната вредност за дапаглифлозин 10 mg наспроти плацебо, соодветно, била: вкупен холестерол 2.5% наспроти 0.0%; HDL холестерол 6.0% наспроти 2.7%; LDL холестерол 2.9% наспроти -1.0%; триглицериди -2.7% наспроти -0.7%.

ⁱВиди дел 4.4.

^jНесакана реакција била регистрирана при постмаркетиншкиот надзор. Осипот ги вклучува следните претпочитани термини, наведени по редослед на зачестеност во клиничките студии: осип, генерализиран осип, пруритичен осип, макуларен осип, макуло-папулозен осип, пустуларен осип, везикуларен осип и еритематозен осип. Во активно и плацебо контролираните клинички студии (дапаглифлозин, N=5936, сите контроли, N=3403), фреквенцијата на појава на осип била слична за дапаглифлозин (1.4%) и за сите контроли (1.4%), соодветно.

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

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

**Истражувачот го пријавил како можно асоцирано, веројатно асоцирано или асоцирано со испитуваниот третман и пријавено кај $\geq 0.2\%$ од испитаниците и $\geq 0.1\%$ повеќе и најмалку уште 3 субјекти третирани со дапаглифлозин 10 mg во споредба со плацебо.

Опис на избрани несакани дејства

Вулвовагинитис, баланитис и слични генитални инфекции

Во групата од 13 студии за безбедност, вулвовагинитис, баланитис и поврзани генитални инфекции биле пријавени кај 5.5% и 0.6% од испитаниците кои примале дапаглифлозин 10 mg и плацебо, соодветно. Повеќето инфекции биле со благ до умерен интензитет, а испитаниците реагирале на почетниот курс на стандарден третман и ретко резултирале со прекин на третманот со дапаглифлозин. Овие инфекции биле почести кај жените (8.4% и 1.2% за дапаглифлозин и плацебо, соодветно), а испитаниците со претходна историја имале поголема веројатност да имаат рекурентна инфекција.

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

Во студијата DAPA-HF, ниту еден пациент во дапаглифлозин групата не пријавил сериозни несакани настани на генитални инфекции и еден пациент во плацебо групата. Седум (0.3%) пациенти од дапаглифлозин групата имале несакани дејства од генитални инфекции кои биле причина за прекин на третманот и ниту еден во плацебо групата. Во студијата DELIVER, еден (< 0.1%) пациент во секоја група на третман пријавил сериозен несакан ефект на генитални инфекции. Три (0.1%) од дапаглифлозин групата имале несакани дејства од генитални инфекции кои биле причина за прекин на третманот и ниту еден во плацебо групата.

Во студијата DAPA-CKD, имало 3 (0.1%) пациенти со сериозни несакани ефекти од генитални инфекции во групата која примала дапаглифлозин и ниту еден во плацебо групата. Имало 3 (0.1%) пациенти со несакани дејства кои резултирале со прекин поради генитални инфекции во дапаглифлозин групата и ниту еден во плацебо групата. Сериозни несакани дејства од генитални инфекции или несакани дејства што резултирале со прекин на третманот поради инфекции на гениталиите не биле регистрирани кај ниту еден пациент без дијабетес.

Пријавени се случаи на фимоза/стекната фимоза истовремено со генитални инфекции и кај некои случаи, било потребно обрежување.

Некротизирачки фасцитис на перинеумот (Фурниеова гангрена)

Пријавени се постмаркетиншки случаи на Фурниеова гангрена кај пациенти кои употребуваат инхибитори на SGLT2, вклучително и дапаглифлозин (види дел 4.4).

Во студијата DECLARE со вклучени 17.160 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и средно време на изложеност од 48 месеци, биле регистрирани вкупно 6 случаи на Фурниеова гангрена, еден во групата

третирана со дапаглифлозин и 5 во плацебо групата.

Хипогликемија

Фреквенцијата на хипогликемија зависела од типот на основна терапија користена во клиничките студии за дијабетес мелитус.

Во студиите за дапаглифлозин како монотерапија, како додаток на метформин или како додаток на ситаглиптин (со или без метформин), до 102 недели од третманот фреквенцијата на помали епизоди на хипогликемија била слична (< 5%) помеѓу групите за третман, вклучувајќи плацебо. Во сите студии, главните епизоди на хипогликемија биле повремени и споредливи помеѓу групите третирани со дапаглифлозин или плацебо. Во студиите со додаток на сулфониуреа и додаток на инсулински терапии биле регистрирани повисоки стапки на хипогликемија (види дел 4.5).

Во студија за дапаглифлозин како додаток на глимепирид, во 24-та и 48-та недела, во групата третирана со дапаглифлозин 10 mg плус глимепирид почесто биле пријавени помали епизоди на хипогликемија (6.0% и 7.9%, соодветно) споредено со групата која примала плацебо плус глимепирид (2.1% и 2.1%, соодветно).

Во студија за дапаглифлозин како додаток на инсулин, епизоди на мајорна хипогликемија биле пријавени кај 0.5% и 1.0% од испитаниците третирани со дапаглифлозин 10 mg плус инсулин во недела 24 и недела 104, соодветно, и кај 0.5% од испитаниците третирани со плацебо плус инсулин. Во 24-тата и 104-тата недела, помали епизоди на хипогликемија, биле регистрирани кај 40.3% и 53.1% од испитаниците кои примале дапаглифлозин 10 mg плус инсулин, соодветно и кај 34.0% и 41.6% од испитаниците кои примале плацебо плус инсулин, соодветно.

Во студија за дапаглифлозин како додаток на метформин и сулфониуреа, до 24 недели, не биле пријавени епизоди на голема хипогликемија. Помали епизоди на хипогликемија биле пријавени кај 12.8% од испитаниците кои примале дапаглифлозин 10 mg плус метформин и сулфониуреа и кај 3.7% од испитаниците кои примале плацебо плус метформин и сулфониуреа.

Во студијата DECLARE, не бил регистриран зголемен ризик од голема хипогликемија со примена на дапаглифлозин споредено со плацебо. Мајорни епизоди на хипогликемија биле пријавени кај 58 (0.7%) пациенти третирани со дапаглифлозин и 83 (1.0%) пациенти третирани со плацебо.

Во студијата DAPA-HF, мајорни епизоди на хипогликемија биле пријавени кај 4 (0.2%) пациенти и во дапаглифлозин и во плацебо групата. Во студијата DELIVER, мајорни епизоди на хипогликемија биле пријавени кај 6 (0.2%) пациенти во дапаглифлозин групата и кај 7 (0.2%) во плацебо групата. Мајорни епизоди на хипогликемија биле забележани само кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2.

Во студијата DAPA-CKD, мајорни епизоди на хипогликемија биле пријавени кај 14 (0.7%) пациенти во дапаглифлозин групата и кај 28 (1.3%) пациенти во плацебо групата и биле регистрирани само кај пациенти со дијабетес тип 2.

Деплеција на волуменот

Во групата од 13 студии за безбедност, реакции кои укажуваат на намалување на волуменот (вклучително пријави за дехидрација, хиповолемија или хипотензија) биле пријавени кај 1.1% и 0.7% од испитаниците кои примале дапаглифлозин 10 mg и плацебо, соодветно; сериозни реакции се јавиле кај < 0.2% од испитаниците и биле балансираны помеѓу дапаглифлозин 10 mg и плацебо групата (види дел 4.4).

Во студијата DECLARE, бројот на пациенти со реакции кои укажуваат на намалување на волуменот бил избалансиран помеѓу групите за третман: 213 (2.5%) и 207 (2.4%) во дапаглифлозин и плацебо групите, соодветно. Сериозни несакани дејства биле пријавени кај 81 (0.9%) и 70 (0.8%) во дапаглифлозин групата и плацебо групата, соодветно. Реакциите воглавно биле избалансирани помеѓу терапевските групи низ подгрупите на возраст, употреба на диуретици, крвен притисок и употреба на инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим (ACE-I)/блокатори на ангиотензин II тип 1 рецепторот (ARB). Кај пациенти со eGFR < 60 mL/мин/1.73 m² на почетокот, биле пријавени 19 епизоди на сериозни несакани ефекти индикативни за деплеција на волуменот во дапаглифлозин групата и 13 епизоди во плацебо групата.

Во студијата DAPA-HF, бројот на пациенти со епизоди што укажуваат на деплеција на волуменот бил 170 (7.2%) во дапаглифлозин групата и 153 (6.5%) во плацебо групата. Во дапаглифлозин групата имало помалку пациенти со сериозни симптоми кои укажуваат на намалување на волуменот (23 [1.0%]), во споредба со плацебо групата (38 [1.6%]). Резултатите биле слични без разлика на присуство на дијабетес на почетокот и почетната вредност на eGFR. Во студијата DELIVER, бројот на пациенти со сериозни епизоди на симптоми кои укажуваат на намалување на волуменот бил 35 (1.1%) во дапаглифлозин групата и 31 (1.0%) во плацебо групата.

Во студијата DAPA-CKD, бројот на пациенти со епизоди што укажуваат на намалување на волуменот бил 120 (5.6%) во дапаглифлозин групата и 84 (3.9%) во плацебо групата. Биле пријавени 16 (0.7%) пациенти со сериозни симптоми кои укажуваат на намалување на волуменот во дапаглифлозин групата и 15 (0.7%) пациенти во плацебо групата.

Дијабетична кетоацидоза кај дијабетес мелитус тип 2

Во студијата DECLARE, со средно време на изложеност од 48 месеци, епизоди на DKA биле пријавени кај 27 пациенти во групата која примала дапаглифлозин од 10 mg и 12 пациенти во плацебо групата. Епизоди на DKA временски биле рамномерно распоредени во текот на студијата. Од 27 пациенти со епизоди на DKA во дапаглифлозин групата, 22 примале истовремен третман со инсулин во моментот на настанот. Преципитирачки фактори за DKA биле очекувани кај популација на пациенти со дијабетес мелитус тип 2 (види дел 4.4).

Во студијата DAPA-HF, епизоди на DKA биле пријавени кај 3 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 во групата која примала дапаглифлозин и кај ниту еден пациент во плацебо групата. Во студијата DELIVER, DKA била пријавена кај 2 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 во групата која примала дапаглифлозин и кај ниту еден пациент во плацебо групата.

Во студијата DAPA-CKD, DKA не била пријавена кај ниеден пациент во дапаглифлозин групата наспроти 2 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 во плацебо групата.

Инфекции на уринарниот систем

Во групата од 13 студии за безбедност, инфекциите на уринарниот тракт почесто биле регистрирани со дапаглифлозин 10 mg во споредба со плацебо (4.7% наспроти 3.5%, соодветно; види дел 4.4). Повеќето од случаите на инфекции биле благи до умерени, испитаниците реагирале на почетната стандардна терапија и ретко резултирале со прекин на третманот со дапаглифлозин. Овие инфекции почесто биле пријавени кај жените, а испитаниците со претходна историја имале поголема веројатност да имаат рекурентна инфекција.

Во студијата DECLARE, сериозни епизоди на уринарна инфекција поретко биле пријавени за дапаглифлозин 10 mg во споредба со плацебо, 79 (0.9%) наспроти 109 (1.3%) епизоди, соодветно.

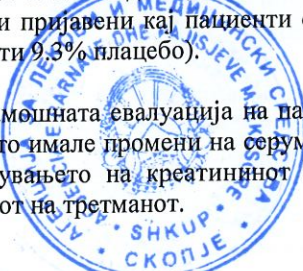
Во студијата DAPA-HF, бројот на пациенти со сериозни несакани ефекти од инфекции на уринарниот систем бил 14 (0.6%) во дапаглифлозин групата и 17 (0.7%) во плацебо групата. Во секоја од групите (дапаглифлозин и плацебо) пет (0.2%) пациенти имале несакани дејства кои резултирале со прекин на третманот поради уринарна инфекција. Во студијата DELIVER, бројот на пациенти со сериозни несакани ефекти од инфекции на уринарниот систем бил 41 (1.3%) во дапаглифлозин групата и 37 (1.2%) во плацебо групата. Тринаесет (0.4%) пациенти од дапаглифлозин групата наспроти 9 (0.3%) пациенти од плацебо групата го прекинале третманот заради несакани ефекти како резултат на уринарна инфекција.

Во студијата DAPA-CKD, бројот на пациенти со сериозни несакани ефекти од уринарна инфекција бил 29 (1.3%) во дапаглифлозин групата и 18 (0.8%) плацебо групата. Осум (0.4%) пациенти во дапаглифлозин групата и 3 (0.1%) во плацебо групата имале несакани ефекти кои довеле до прекини поради уринарна инфекција. Бројот на пациенти без дијабетес кои пријавиле сериозни несакани ефекти како резултат на уринарна инфекција или несакани дејства кои резултирале со прекин на третманот поради уринарна инфекција бил сличен помеѓу групите за третман (6 [0.9%] наспроти 4 [0.6%] за сериозни несакани ефекти и 1 [0.1%] наспроти 0 за несакани дејства што довеле до прекин со терапијата, во дапаглифлозин и плацебо групите, соодветно).

Зголемен креатинин

Несаканите реакции поврзани со зголемен креатинин биле групирани (на пр. намален ренален клиренс на креатинин, ренално оштетување, зголемен креатинин во крвта и намалена стапка на гломеруларна филтрација). Во 13-те студии за безбедност, групираниите реакции биле пријавени кај 3.2% и 1.8% од пациентите кои примале дапаглифлозин 10 mg и плацебо, соодветно. Кај пациентите со нормална ренална функција или благо ренално оштетување (почетна $eGFR \geq 60 \text{ mL/мин/1.73 m}^2$) овие реакции биле пријавени кај 1.3% и 0.8% од пациентите кои примале дапаглифлозин 10 mg и плацебо, соодветно. Овие реакции биле почести пријавени кај пациенти со почетен $eGFR \geq 30$ и $< 60 \text{ mL/мин/1.73 m}^2$ (18.5% дапаглифлозин 10 mg наспроти 9.3% плацебо).

Понатамошната евалуација на пациентите кои имале несакани дејства поврзани со бубрезите покажала дека повеќето имале промени на серумскиот креатинин од ≤ 44 микромоли/L ($\leq 0.5 \text{ mg/dL}$) од почетната вредност. Зголемувањето на креатининот воглавно било минливо при континуиран третман или реверзибилно по прекиноот на третманот.



Во студијата DECLARE, со вклучени постари пациенти и пациенти со бубрежно оштетување (eGFR помал од 60 mL/мин/1.73 m²), eGFR се намалила со текот на времето во двете групи на третман. На 1 година, просечната eGFR била малку пониска, а на 4 години, просечната eGFR била малку повисока во дапаглифлозин групата споредено со плацебо групата.

Во студиите DAPA-HF и DELIVER, eGFR се намалила со текот на времето и кај дапаглифлозин и кај плацебо групата. Кај DAPA-HF, првичното намалување на средната вредност на eGFR било -4.3 mL/мин/1.73 m² во дапаглифлозин групата и -1.1 mL/мин/1.73 m² во плацебо групата. На 20 месеци, промената од основната вредност во eGFR била слична помеѓу групите за третман: -5.3 mL/мин/1.73 m² за дапаглифлозин и -4.5 mL/мин/1.73 m² за плацебо. Во DELIVER, намалувањето на просечната eGFR за еден месец било -3.7 mL/мин/1.73 m² во дапаглифлозин групата и -0.4 mL/мин/1.73 m² во плацебо групата. На 24 месеци, промената од почетната вредност во eGFR била слична помеѓу групите за третман: -4.2 mL/мин/1.73 m² во дапаглифлозин групата и -3.2 mL/мин/1.73 m² во плацебо групата.

Во студијата DAPA-CKD, eGFR со текот на времето се намалила и кај дапаглифлозин и кај плацебо групата. Почетното (ден 14) намалување на средната вредност на eGFR било -4.0 mL/мин/1.73 m² во дапаглифлозин групата и -0.8 mL/мин/1.73 m² во плацебо групата. На 28 месеци, промената од почетната вредност во eGFR била -7.4 mL/мин/1.73 m² во дапаглифлозин групата и -8.6 mL/мин/1.73 m² во плацебо групата.

Педијатриска популација

Безбедносниот профил на дапаглифлозин забележан во клиничка студија кај деца на возраст од ≥10 години со дијабетес мелитус тип 2 (види дел 5.1) бил сличен на оној забележан во студиите кај возрасни.

Пријавување на суспектните несакани дејства

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

4.9 Предозирање

Дапаглифлозин не покажал никаква токсичност кај здрави субјекти при единечна перорална апликација на дози до 500 mg (50 пати поголема од максималната препорачана доза за луѓе). Овие испитаници имале детектибилни нивоа на гликоза во урината во дозно-асоциран временски период (најмалку 5 дена за доза од 500 mg), без пријави за дехидрација, хипотензија или електролитен дисбаланс и без клинички значаен ефект врз QTc интервалот. Инциденцата на хипогликемија била слична со плацебо. Во клиничките студии во кои на здрави субјекти и испитаници со дијабетес тип 2, еднаш дневно, во текот на 2 недели им биле давани дози до 100 mg (10 пати повеќе од максималната препорачана доза за луѓе), инциденцата на хипогликемија била малку повисока споредено со плацебо и не била дозно поврзана. Стапките на несакани дејства, вклучително дехидрација или хипотензија, биле слични со плацебо, и не биле регистрирани клинички значајни промени поврзани со дозата во лабораториските параметри, вклучително во серумските електролити и биомаркерите на реналната функција.

Во случај на предозирање, треба да се започне соодветен супортивен третман според клиничкиот статус на пациентот. Отстранувањето на дапаглифлозин со хемодијализа не е испитано.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

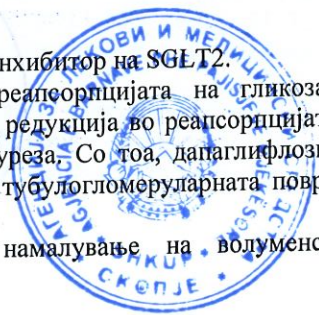
5.1 Фармакодинамиски својства

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

Механизам на дејство

Дапаглифлозин е високо потентен (K_i: 0.55 nM), селективен и реверзибилен инхибитор на SGLT2. Инхибицијата на SGLT2 од страна на дапаглифлозин ја намалува реапсорпцијата на гликоза од гломеруларниот филтрат во проксималната ренална тубула со истовремена редукција во реапсорпцијата на натриум што резултира со уринарна екскреција на гликоза и осмотска диуреза. Со тоа, дапаглифлозин ја зголемува испораката на натриум до дисталните тубули што ја зголемува тубулогломеруларната повратна информација и го намалува интрагломеруларниот притисок.

Овој ефект во комбинација со осмотската диуреза доведува до намалување на волуменското



преоптоварување, пад на крвниот притисок и пониско пред- и по-оптоварување, што може да има корисен ефект врз срцевото ремоделирање и дијастолната функција и да ја очува реналната функција. Поволните ефекти на дапаглифлозин врз срцето и бубрезите не зависат само од ефектот на намалување на гликемијата и не се ограничени на пациенти со дијабетес, како што е прикажано во студиите DAPA-HF, DELIVER и DAPA-CKD. Другите ефекти вклучуваат зголемување на хематокритот и намалување на телесната тежина.

Дапаглифлозин ги подобрува плазматските нивоа на гликоза на гладно и постпрандијално преку намалување на реналната реасорпција на гликоза што доведува до уринарна екскреција на гликозата. Оваа екскреција на гликоза (глукуретски ефект) се забележува по првата доза, е континуирана во текот на 24-часовниот интервал на дозирање и се одржува за време на третманот. Количината на гликоза која со овој механизам се елиминира преку бубрезите зависи од концентрацијата на гликоза во крвта и стапката на гломеруларна филтрација (GFR). Така, кај испитаници со нормално ниво на гликоза во крвта, дапаглифлозин има мала склоност да предизвика хипогликемија. Дапаглифлозин не го нарушува нормалното ендогено производство на гликоза како одговор на хипогликемија. Дапаглифлозин делува независно од секрецијата на инсулин и дејството на инсулинот. Во клиничките студии со дапаглифлозин било забележано подобрување во проценката на моделот на хомеостаза за функцијата на бета клетките (НОМА бета-клетки).

SGLT2 селективно се експримира во бубрегот. Дапаглифлозин не ги инхибира другите транспортери на гликоза важни за транспортот на гликозата во периферните ткива и е > 1.400 пати поселективен за SGLT2 наспроти SGLT1, главниот транспортер во цревата одговорен за апсорпцијата на гликоза.

Фармакодинамски ефекти

Кај здрави испитаници и кај лица со дијабетес мелитус тип 2 по администрација на дапаглифлозин било забележано зголемување на количината на гликоза излачена во урината. Кај субјекти со дијабетес мелитус тип 2 кои во текот на 12 недели примале дапаглифлозин во доза од 10 mg/ден во урината биле излачени околу 70 g гликоза на ден (што одговара на 280 kcal/ден). Одржлив ефект на екскреција на гликоза бил забележан кај испитаниците со дијабетес мелитус тип 2, кои примале дапаглифлозин 10 mg/ден во период до 2 години.

Оваа уринарна екскреција на гликоза со дапаглифлозин, исто така, резултирала со осмотска диуреза и зголемување на волуменот на урина кај пациентите со дијабетес мелитус тип 2. Порастот на волуменот на урина кај испитаниците со дијабетес мелитус тип 2, третирани со дапаглифлозин од 10 mg, се одржал се до 12 недели и изнесувал приближно 375 ml/ден. Зголемувањето на волуменот на урината било поврзано со мало и транзиторно зголемување на уринарната екскреција на натриум што не било асоцирано со промени во серумските концентрации на натриум.

Уринарната екскреција на урична киселина исто така била минливо зголемена (во текот на 3-7 дена) и придружена со одржливо намалување на концентрацијата на урична киселина во серумот. Во 24-тата недела, намалувањата на серумските концентрации на урична киселина се движеле од -48.3 до -18.3 микромоли/L (-0.87 до -0.33 mg/dL).

Клиничка ефикасност и безбедност

Дијабетес мелитус тип 2

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

За да се процени ефектот врз гликемијата и безбедноста на Форсига биле спроведени 14 двојно слепи, рандомизирани, контролирани клинички студии со 7.056 возрасни испитаници со дијабетес тип 2; 4.737 субјекти во овие студии биле третирани со дапаглифлозин. Во дванаесет студии третманот траел 24 недели, 8 биле со долгорочни продолжувања кои се движеле во опсег од 24 до 80 недели (до вкупно времетраење на студијата од 104 недели), во една студија третманот траел 28 недели, додека една студија траела 52 недели со долгорочни продолжувања од 52 и 104 недели (вкупно времетраење на студијата од 208 недели). Просечното времетраење на дијабетесот се движело од 1.4 до 16.9 години. Педесет проценти (50%) од испитаниците имале благо ренално оштетување и 11% имале умерено оштетување на функцијата на бубрезите. Педесет и еден процент (51%) од испитаниците биле мажи, 84% од бела раса, 8% Азијати, 4% црна раса и 4% биле од други расни групи. Осумдесет и еден процент (81%) од испитаниците имале индекс на телесна маса (BMI) ≥ 27 . Понатаму, две 12-неделни, плацебо-контролирани студии беа спроведени кај пациенти со несоодветно контролиран дијабетес тип 2 и хипертензија.

Со цел да се оцени ефектот врз кардиоваскуларните и реналните настани била спроведена студија за кардиоваскуларни исходи (DECLARE) во која дапаглифлозин во доза од 10 mg бил спореден со плацебо кај 17.160 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 со или без утврдена кардиоваскуларна болест.

Гликемиска контрола

Монотерапија

Била спроведена 24-неделна, двојно слепа, плацебо-контролирана студија (со дополнителен период на следење) за да се утврди ефикасноста и безбедноста на Форксига како монотерапија кај пациенти со дијабетес тип 2 со несоодветно контролирана гликемија. Третманот со дапаглифлозин еднаш на ден резултирал со статистички значајно ($p < 0.0001$) намалување на HbA1c во споредба со плацебо (Табела 2).

Во периодот на следење, намалувањето на HbA1c се задржало до 102-та недела (прилагодената средна промена од почетната вредност била -0.61% со 10 mg дапаглифлозин и -0.17% со плацебо).

Табела 2. Резултати од плацебо контролирано испитување на дапаглифлозин како монотерапија во 24-тата недела (LOCF^a)

	Монотерапија	
	Дапаглифлозин 10 mg	Плацебо
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Почетна вредност (средна)	8.01	7.79
Промена од почетната вредност ^c	-0.89	-0.23
Разлика во однос на плацебо ^c	-0.66*	
(95% CI)	(-0.96, -0.36)	
Пациенти (%) со достигнат HbA1c <7%	50.8 ^s	31.6
Прилагодено за почетната вредност		
Телесна тежина (kg)		
Почетна вредност (средна)	94.13	88.77
Промена од почетната вредност ^c	-3.16	-2.19
Разлика во однос на плацебо ^c	-0.97	
(95% CI)	(-2.20, 0.25)	

^aLOCF: Пренос на последните регистрирани вредности (пред примена на неопходна терапија за регулација на нерегулирана гликемија кај испитаниците на кои е применета) (Last observation carried forward)

^bСите рандомизирани испитаници кои примиле најмалку една доза од испитуваниот лек во двојно-слепото испитување за време на краткотрајниот двојно слеп период

^cСредната вредност на најмалите квадрати прилагодена за почетната вредност

*p-вредност < 0,0001 наспроти плацебо

^sСтатистичката значајност не е оценета поради процедурата на секвенцијално тестирање на мерките за секундарен исход

Дополнителна терапија (комбиниран третман)

Во 52-неделна студија за не-инфериорност контролирана со активен лек (со 52-неделно и 104-неделно следење, соодветно), лекот Форксига бил проценет како додаток на метформин во споредба со сулфониуреа додадена на метформин кај пациенти со недоволна контрола на гликемијата (HbA1c > 6.5% и ≤ 10%). До 52-та недела резултатите покажале еднакво просечно намалување на HbA1c од почетната вредност во споредба со глипизид, со што се демонстрира не-инфериорност (Табела 3). Во 104-тата недела, приспособената средна промена од почетната вредност на HbA1c била -0.32% за дапаглифлозин и -0.14% за глипизид. Во 208-та недела, приспособената средна промена на HbA1c од почетната вредност била -0.10% за дапаглифлозин и 0.20% за глипизид. Сигнификантно помал дел од испитаниците во групата третирана со дапаглифлозин имале најмалку една епизода на хипогликемија (3.5% во текот на 52 недели, 4.3% во текот на 104 недели и 5.0% во текот на 208 недели), споредено со групата со глипизид (40.8% во текот на 52 недели, 47% во текот на 104 недели и 50.0% во текот на 208 недели). Процентот на испитаници кои останале во студијата во 104-тата и 208-та недела изнесувал 56.2% и 39.7% соодветно во групата третирана со дапаглифлозин и 50.0% и 34.6% во групата третирана со глипизид, соодветно.

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

Параметар	Дапаглифлозин + метформин	Глипизид + метформин
N ^b	400	401
HbA1c (%)		

Почетна вредност (средна)	7.69	7.74
Промена од почетната вредност	-0.52	-0.52
Разлика во однос на глипизид + метформин ^c (95% CI)	0.00 ^d (-0.11, 0.11)	

Телесна тежина (kg)		
Почетна вредност (средна)	88.44	87.60
Промена од почетната вредност	-3.22	1.44

Разлика во однос на глипизид + метформин^c -4.65*

(95% CI) (-5.14, -4.17)

^aLOCF: Пренос на последните регистрирани вредности

^bРандомизирани и третираны испитаници кај кои е измерена ефикасноста на почеток од третманот и најмалку еднаш по почеток со третманот

^cСредна вредност на најмалите квадрати прилагодена за почетната вредност

^dНеинфериорност во однос на глипизид + метформин

*p-вредност < 0.0001

Дапаглифлозин додаден на третманот со метформин, глимеирид, метформин и сулфониуреа, ситаглиптин (со или без метформин) или инсулин резултирал со статистички значајно намалување на HbA1c на 24 недели споредено со испитаниците кои примале плацебо (p < 0.0001; Табели 4, 5 и 6).

Намалувањата на HbA1c забележани во 24-тата недела биле одржани во испитувањата на лекот како додаток на комбинираниот третман (глимеирид и инсулин) со податоци од 48 недели (глимеирид) и до 104 недели (инсулин). Во 48-та недела, кога дапаглифлозин бил додаден на ситаглиптин (со или без метформин), прилагодената средна промена од почетната вредност за дапаглифлозин 10 mg била -0.30% и 0.38% за плацебо. Во студијата за дапаглифлозин како додаток на третманот со метформин, намалувањето на HbA1c било задржано до 102-та недела (прилагодената средна промена од почетната вредност за дапаглифлозин 10 mg била -0.78% и за плацебо 0.02%). Во 104-та недела за инсулин (со или без дополнителни орални агенси за намалување на гликозата), HbA1c бил намален и прилагодената средна промена од почетната вредност за дапаглифлозин 10 mg беше -0.71% и за плацебо -0.06%. Во неделите 48 и 104, дозата на инсулин останала стабилна во споредба со почетната вредност кај испитаниците третираны со дапаглифлозин 10 mg (средна доза 76 IU/ден). Во плацебо групата, во 48-та недела било забележано просечно зголемување од 10.5 IU/ден од почетната вредност (средна доза 84 IU/ден), а во недела 104 било забележано просечно зголемување од 18.3 IU/ден, ден од почетната вредност (средна вредност на просечната доза 92 IU/ден). Процентот на субјекти кои останале во студијата во 104-тата недела бил 72,4% за групата која примала дапаглифлозин од 10 mg и 54.8% за плацебо групата.

Табела 4. Резултати од 24-те неделни (LOCF^a) плацебо контролирани студии за дапаглифлозин како додаток во комбиниран третман со метформин или ситаглиптин (со или без метформин)

	Додаток во комбиниран третман			
	Метформин ¹		DPP-4 инхибитор (ситаглиптин ²) ± метформин ¹	
	Дапаглифлозин 10 mg	Плацебо	Дапаглифлозин 10 mg	Плацебо
N ^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Почетна вредност (средна)	7.92	8.11	7.90	7.97
Промена од почетната вредност ^c	-0.84	-0.30	-0.45	0.04
Разлика во однос на плацебо ^c (95% CI)	-0.54* (-0.74, -0.34)		-0.48* (-0.62, -0.34)	
Испитаници (%) кај кои:				
HbA1c < 7%	40.6**			
Прилагодено за почетната вредност		25.9		
Телесна тежина (kg)				
Почетна вредност (средна)	86.28	87.74	91.02	89.23

Промена од почетната вредност ^c	-2.86	-0.89	-2.14	-0.26
Разлика во однос на плацебо ^c (95% CI)	-1.97* (-2.63, -1.31)		-1.89* (-2.37, -1.40)	

¹Метформин ≥ 1500 mg/ден;

²Ситаглиптин 100 mg/ден

^aLOCF: Пренос на последните регистрирани вредности (пред примена на неопходна терапија за регулација на нерегулирана гликемија кај испитаниците на кои е применета) (*Last observation carried forward*)

^bСите рандомизирани испитаници кои примиле најмалку една доза од испитуваниот лек во двојно слепото испитување за време на краткотрајниот двојно слеп период

^cСредна вредност на најмалите квадрати прилагодена за почетната вредност

*p-вредност < 0.0001 наспроти плацебо + орален лек за намалување на нивото на гликоза

**p-вредност < 0.05 наспроти плацебо + орален лек за намалување на нивото на гликоза

Табела 5. Резултати од 24-те неделни, плацебо-контролирани студии за дапаглифлозин како додаток во комбиниран третман со сулфонилуреа (глимепирид) или метформин и сулфонилуреа

	Додаток во комбиниран третман		Додаток во комбиниран третман	
	Сулфонилуреа (глимепирид) ¹		Сулфонилуреа +метформин ²	
	Дапаглифлозин 10mg	Плацебо	Дапаглифлозин 10mg	Плацебо
N ^a	151	145	108	108
HbA1c (%) ^b				
Почетна вредност (средна)	8.07	8.15	8.08	8.24
Промена на почетната вредност ^c	-0.82	-0.13	-0.86	-0.17
Разлика во однос на плацебо (95% CI)	-0.68* (-0.86, -0.51)		-0.69* (-0.89, -0.49)	
Испитаници (%) кај кои:				
HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Прилагодено за почетната вредност	31.7*	13.0	31.8*	11.1
Телесна тежина (kg) (LOCF)^d				
Почетна вредност (средна)	80.56	80.94	88.57	90.07
Промена од почетната вредност ^c	-2.26	-0.72	-2.65	-0.58
Разлика во однос на плацебо (95% CI)	-1.54* (-2.17, -0.92)		-2.07* (-2.79, -1.35)	

¹Глимепирид 4 mg/ден;

²метформин (формулација со брзо и продолжено ослободување) ≥ 1500 mg/ден плус максимална толерирана доза, која мора да биде најмалку половина од максималната доза, на сулфонилуреа најмалку 8 недели пред вклучување во студијата.

^aРандомизирани и третирани пациенти кај кои е измерена ефикасноста почеток од третманот и најмалку еднаш по почеток со третманот.

^bВо Колоната 1 и 2, HbA1c е анализиран со употреба на LOCF (видете под d); Колоната 3 и 4, HbA1c е анализиран со употреба на LRM (видете под e)

^cСредна вредност на најмалите квадрати прилагодена за почетната вредност

^dLOCF: Пренос на последните регистрирани вредности (пред примена на неопходна терапија за регулација на нерегулирана гликемија кај испитаниците на кои е применета) (*Last observation carried forward*)

^eLRM: Лонгитудинална анализа на повторените мерења

*p-вредност < 0.0001 наспроти плацебо + орален лек(ови) за намалување на нивото на гликоза

Табела 6. Резултати од плацебо-контролираната студија на дапаглифлозин во комбинација со инсулин



(самостојно или со орален лек за намалување на нивото на гликоза) по 24 недели

Параметар	Дапаглифлозин 10 mg + инсулин ± орален лек за намалување на гликоза	Плацебо + инсулин ± орален лек за намалување на гликоза ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)		
Почетна вредност (средна)	8.58	8.46
Промена од почетната вредност ^c	-0.90	-0.30
Разлика во однос на плацебо ^c (95% CI)	-0.60* (-0.74, -0.45)	
Телесна тежина (kg)		
Почетна вредност (средна)	94.63	94.21
Промена од почетната вредност ^c	-1.67	0.02
Разлика во однос на плацебо ^c (95% CI)	-1.68* (-2.19, -1.18)	
Средна дневна инсулинска доза (IU)¹		
Почетна вредност (средна)	77.96	73.96
Промена на почетната вредност ^c	-1.16	5.08
Разлика во однос на плацебо ^c (95% CI)	-6.23* (-8.84, -3.63)	
Испитаници со намалена средна дневна доза на инсулин од најмалку 10% (%)	19.7**	11.0

^aLOCF:

Пренос на последни регистрирани вредности (пред или на денот на првото зголемување на дозата на инсулин, ако е неопходно) (*Last observation carried forward*)

^bСите рандомизирани испитаници кои примиле најмалку една доза од испитуваниот лек во двојно слепото испитување за време на краткотрајниот двојно слеп период

^cСредна вредност на најмалите квадрати прилагодена за почетната вредност и присуството на орален лек за намалување на нивото на гликоза

*p-вредност < 0.0001 наспроти плацебо + инсулин ± орален лек за намалување на нивото на гликоза

**p-value < 0.05 наспроти плацебо + инсулин ± орален лек за намалување на нивото на гликоза

¹Зголемување на дозата на инсулин (вклучително инсулин со кратко дејство, средно дејство и базален инсулин) било дозволено само доколку испитаниците ги исполнуваат однапред воспоставените критериуми за FPG (плазматска гликоза на гладно).

²Педесет проценти од испитаниците примиле инсулин на почетокот на третманот; 50% од нив примиле 1 или 2 орални лекови за намалување на гликозата како додаток на инсулин: во втората група, 80% од испитаниците примале само метформин, 12% метформин и сулфониуреа, а останатите примале други орални лекови за намалување на гликозата.

Во комбинација со метформин кај пациенти претходно нетретирани пациенти

Вкупно 1.236 пациенти со слабо контролиран дијабетес тип 2 (HbA1c ≥ 7,5% и ≤ 12%) кои претходно не примале терапија, учествувале во две 24-неделни активно-контролирани студии за да се оцени ефикасноста и безбедноста на дапаглифлозин (5 mg или 10 mg) во комбинација со метформин кај претходно нетретирани пациенти наспроти терапија со монокомпонентите.

Третманот со дапаглифлозин 10 mg во комбинација со метформин (до 2000 mg на ден) резултирал со значајно подобрување на HbA1c во споредба со поединечните компоненти (Табела 7) и довеле до поголемо намалување на нивото плазматска гликоза на гладно (во споредба со поединечните компоненти) и телесната тежина (во споредба со метформин).

Табела 7. Резултати од активно-контролираната студија за Дапаглифлозин и метформин како комбинирана терапија кај претходно нетретирани пациенти, по 24 недели (LOCF^a)

Параметар	Дапаглифлозин 10 mg + метформин	Дапаглифлозин 10 mg + метформин	Метформин
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Почетна вредност (средна)	9.10	9.03	9.03

Промена од почетната вредност ^c	-1.98	-1.45	-1.44
Разлика во однос на дапаглифлозин ^c	-0.53*		
(95% CI)	(-0.74, -0.32)		
Разлика во однос на метформин ^c	-0.54*	-0.01	
(95% CI)	(-0.75, -0.33)	(-0.22, 0.20)	

^aLOCF: Пренос на последните регистрирани вредности (пред давање терапија за итна регулација на гликемијата кај испитаниците на кои им била администрирана таква терапија) (*Last observation carried forward*)

^bСите рандомизирани испитаници кои примиле најмалку една доза од испитуваниот лек во двојно слепото испитување за време на краткотрајниот двојно слеп период

^cСредна вредност добиена со метод на најмали квадрати прилагодена за почетната вредност.

*p-вредност <0.0001.

Комбиниран третман со екзенатид со продолжено ослободување

Во 28-неделна, двојно слепа студија, контролирана со активен компаратор, комбинацијата на дапаглифлозин и екзенатид со продолжено ослободување (агонист на GLP-1 рецепторот) била споредена само со дапаглифлозин и со екзенатид со продолжено ослободување кај субјекти со несоодветна гликемиска контрола кои биле само на метформин (HbA1c $\geq$ 8% и $\leq$ 12%). Кај сите третирани групи било регистрирано намалување на HbA1c во споредба со почетната вредност.

Комбинираниот третман во групата со дапаглифлозин од 10 mg + екзенатид со продолжено ослободување бил супериорен во редукцијата на HbA1c од почетната вредност споредено со дапаглифлозин како монотерапија и екзенатид со продолжено ослободување монотерапија (Табела 8).

Табела 8. Резултати од една 28-неделна студија за дапаглифлозин и екзенатид со продолжено дејство споредено со дапаглифлозин монотерапија и екзенатид со продолжено дејство како монотерапија, во комбинација со метформин (анализа на податоците од пациентите кои треба да се лекуваат)

Параметар	Дапаглифлозин 10 mg QD + Екзенатид со продолжено дејство 2 mg QW	Дапаглифлозин 10 mg QD + палцебо QW	Екзенатид со продолжено дејство 2 mg QW + плацебо QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Почетна вредност (средна)	9.29	9.25	9.26
Промена од почетната вредност ^a	-1.98	-1.39	-1.60
Средна разлика во промената од почетната вредност помеѓу комбинацијата и единечниот лек (95% CI)		-0.59* (-0.84, -0.34)	-0.38** (-0.63, -0.13)
Испитаници (%) со достигнат HbA1c < 7%	44.7	19.1	26.9
Телесна тежина (kg)			
Почетна вредност (средна)	92.13	90.87	89.12
Промена од почетната вредност ^a	-3.55	-2.22	-1.56
Средна разлика во промената од почетната вредност помеѓу комбинацијата и единечниот лек (95% CI)		-1.33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=еднаш на ден, QW=еднаш неделно, N=број на пациенти, CI=Интервал на доверливост

^aПрилагодена вредност на најмалите квадрати (англ. *Least Squares Means*) и разлики во третираните групи во однос на промената од почетните вредности во недела 28 добиени со употреба на мешовит модел со повторувани мерења (англ. *mixed model with repeated measures*) вклучувајќи ги третманот, регионот, почетната вредност на HbA1c (< 9.0% или $\geq$ 9.0%), неделата и третман по недела интеракцијата како фиксни фактори и почетната вредност како коваријанса

*p < 0.001, **p < 0.01.

P-вредност се сите p-вредности прилагодени за мултиплицитет
Анализите ги исклучуваат мерењата по примена на терапијата за неопходно регулирање на нерегулирана гликемија и по предвремен прекин на испитуваниот лек.

Плазматска гликоза на гладно

Третманот со дапаглифлозин во доза од 10 mg како монотерапија или како додаток во комбиниран третман со или метформин, глимеирид, метформин и сулфониуреа, ситаглиптин (со или без метформин) или инсулин довел до статистички значајни намалувања на плазматските вредности на гликоза на гладно (англ. *fasting plasma glucose, FPG*) (-1.90 до -1.20 mmol/l [-34.2 до -21.7 mg/dl]) споредено со плацебо (-0.33 до 0.21 mmol/l [-6.0 до 3.8 mg/dl]). Овој ефект бил забележан во првата недела од третманот и бил задржан во студиите кои биле продолжени до 104 недели.

Комбинираниот третман со дапаглифлозин 10 mg и екзенатид со продолжено ослободување резултирал со сигнификантно повисока редукција на нивото на плазматска гликоза на гладно (FPG) во 28-та недела: -3.66 mmol/l (-65.8 mg/dl), во споредба со -2.73 mmol/l (-49.2 mg/dl) за дапаглифлозин монотерапија ($p < 0.001$) и -2.54 mmol/l (-45.8 mg/dl) за екзенатид монотерапија ($p < 0.001$).

Во специјална студија кај пациенти со дијабетес кои имале $eGFR \geq 45$ до < 60 ml/мин/1.73 m², третманот со дапаглифлозин довел до намалување на плазматската гликоза на гладно во 24-тата недела: -1.19 mmol/l (-21.46 mg/dl) во споредба со -0.27 mmol/l (-4.87 mg/dl) кај пациентите кои примале плацебо ($p = 0.001$).

Постпрандијални вредности на гликоза

Третманот со дапаглифлозин 10 mg како додаток на глимеирид резултирал со статистички значајно намалување на постпрандијалните нивоа на гликоза (2 часа по оброкот) во 24-тата недела, кое било задржано до 48-та недела.

Третманот со дапаглифлозин 10 mg како додаток на ситаглиптин (со или без метформин) резултирал со намалување на постпрандијалните нивоа на гликоза (2 часа по оброкот) во 24-тата недела, кое било задржано до 48-та недела.

Комбинираниот третман со дапаглифлозин 10 mg и екзенатид со продолжено ослободување резултирал со сигнификантно повисока редукција на постпрандијалните нивоа на гликоза (2 часа по оброкот) во 28-та недела во споредба со монотерапијата со било кој лек.

Телесна тежина

Дапаглифлозин во доза од 10 mg како додаток на третман со метформин, глимеирид, метформин и сулфониуреа, ситаглиптин (со или без метформин) или инсулин довел до статистички значајно намалување на телесната тежина во 24-тата недела ($p < 0.0001$, Табели 4 и 5). Овие ефекти биле одржани и во долгорочните испитувања. Во 48-та недела, разликата за дапаглифлозин како додаток на ситаглиптин (со или без метформин) во споредба со плацебо изнесувала -2.22 kg. Во 102-та недела, разликата за дапаглифлозин како додаток на ситаглиптин (со или без метформин) во споредба со плацебо била -2.14 kg, додека разликата за дапаглифлозин додаден на инсулин во споредба со плацебо била -2.88 kg.

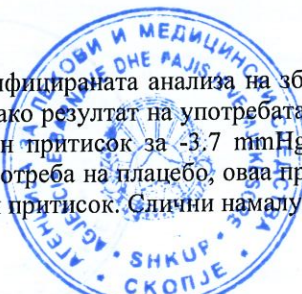
Како додаток на терапијата со метформин во студија за неинфериорност контролирана со активен лек, дапаглифлозин во споредба со глипизид довел до статистички значајно намалување на телесната тежина од -4.65 kg во 52-та недела ($p < 0.0001$, Табела 3) што се одржало во 104-тата и 208-та недела (-5.06 kg и -4.38 kg, соодветно).

Употребата на комбинација од дапаглифлозин 10 mg и екзенатид со продолжено ослободување резултирала со сигнификантно поголемо намалување на телесната тежина во споредба со монотерапијата со било кој од лековите (Табела 8).

Во 24-неделна студија со вклучени 182 испитаници со дијабетес чиј телесен состав бил проценет со помош на двоенергетска рентгенска апсорпциометрија (DXA), било утврдено дека со употреба на дапаглифлозин во доза од 10 mg и метформин, во споредба со плацебо и метформин, доаѓа до намалување на телесната тежина и масата на масно ткиво мерено со DXA, а не до намалување на масата на немасно ткиво и губиток на течности. Во една супстудија која користела магнетна резонанца, третманот со Форксига и метформин довел до намалување на висцералните масти во споредба со третманот со плацебо и метформин.

Крвен притисок

Во претходно специфицираната анализа на збирните податоци од 13 плацебо контролирани испитувања во 24-тата недела, како резултат на употребата на дапаглифлозин во доза од 10 mg, дошло до намалување на систолниот крвен притисок за -3.7 mmHg во однос на почетната вредност, а дијастолниот за -1.8 mmHg, додека со употреба на плацебо, овдa промена изнесувала -0.5 mmHg за систолниот и -0.5 mmHg за дијастолниот крвен притисок. Слични намалувања биле забележани до 104-тата недела.



Комбинираниот третман со дапаглифлозин 10 mg и екзенатид со продолжено ослободување, во 28-та недела резултирал со значајно поголема редукција на систолниот крвен притисок (-4.3 mmHg) споредено со дапаглифлозин монотерапија (-1.8 mmHg, $p < 0.05$) и со екзенатид со продолжено ослободување монотерапија (-1.2 mmHg, $p < 0.01$).

Во две 12-неделни, плацебо-контролирани испитувања, вкупно 1062 пациенти со несоодветно контролиран дијабетес тип 2 и хипертензија (и покрај постоечката стабилна терапија со АСЕ инхибитор или блокатор на ангиотензинските рецептори во едно испитување, односно АСЕ инхибитор или блокатор на ангиотензинските рецептори со друг дополнителен антихипертензив во друго испитување) биле третирани со дапаглифлозин 10 mg или плацебо. Во 12-тата недела во двете испитувања, дапаглифлозин 10 mg плус стандардна антидијабетична терапија довеле до подобрување на HbA1c во просек за 3.1 и го намалиле плацебо-коригираниот систолен крвен притисок во просек за 4.3 mmHg.

Во специјална студија кај пациенти со дијабетес кои имале $eGFR \geq 45$ до < 60 mL/мин/1.73 m², третманот со дапаглифлозин резултирал со редукција на крвниот притисок во седечка положба во 24-тата недела: -4.8 mmHg споредено со -1.7 mmHg кај пациентите кои примале плацебо ($p < 0.05$).

Контрола на гликемијата кај пациенти со умерено ренално оштетување CKD стадиум 3A ($eGFR \geq 45$ до < 60 mL/мин/1.73 m²)

Ефикасноста на дапаглифлозин била проценета во посебна студија за дијабетични пациенти со $eGFR \geq 45$ до < 60 mL/мин/1.73 m² со несоодветна гликемиска контрола при вообичаената нега. Третманот со дапаглифлозин резултирал со намалување на HbA1c и телесната тежина во споредба со плацебо (Табела 9).

Табела 9. Резултати од плацебо-контролирана студија на дапаглифлозин кај пациенти со дијабетес со $eGFR \geq 45$ до < 60 mL/мин/1.73 m² по 24 недели

	Дапаглифлозин ^a 10 mg	Плацебо ^a
N ^b	159	161
HbA1c%		
Почетна вредност (средна)	8.35	8.03
Промена од почетната вредност ^b	-0.37	-0.03
Разлика во однос на плацебо ^c (95% CI)	-0.34* (-0.53, -0.15)	
Телесна тежина (kg)		
Почетна вредност (средна)	92.51	88.30
Процентуална промена од почетната вредност ^c	-3.42	-2.02
Разлика во процентуалната разлика од плацебото ^c (95%CI)	-1.43* (-2.15,-0.69)	

^aМетформин или метформин хидрохлорид биле дел од вообичаениот третман кај 69.4% и 64.0% од пациентите во групите кои примале дапаглифлозин и плацебо, соодветно

^bСредна вредност добиена со метод на најмали квадрати прилагодена за почетната вредност

^cИзведено од вредноста добиена со метод на најмали квадрати прилагодени за почетната вредност

* $p < 0.001$

Пациенти со почетна HbA1c $\geq 9\%$

Во претходно специфицираната анализа на испитаници со почетен HbA1c $\geq 9\%$, третманот со дапаглифлозин во доза од 10 mg довел до статистички значајно намалување на HbA1c во 24-тата недела, како монотерапија (прилагодена средна промена од почетната вредност: -2.04% за дапаглифлозин 10 mg и 0.19% за плацебо) и како додаток на третманот со метформин (прилагодена средна промена од почетната вредност: -1.32% за дапаглифлозин и -0.53% за плацебо).

Кардиоваскуларни и ренални исходи

Студијата DECLARE (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) била интернационална, мултицентрична, рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана клиничка студија спроведена со цел да се утврди ефектот на дапаглифлозин наспроти плацебо врз кардиоваскуларните исходи кога лекот се администрира како додаток на тековната стандардна терапија. Сите испитаници биле со дијабетес тип 2 и најмалку два дополнителни кардиоваскуларни фактори на ризик (возраст ≥ 55 години кај мажи или ≥ 60 години кај жени и еден или повеќе од следните фактори: дислипидемија, хипертензија или тековно



консумирање тутун) или потврдена кардиоваскуларна болест.

Од 17.160 рандомизирани пациенти, 6.974 (40.6%) имале потврдена кардиоваскуларна болест, додека 10.186 од испитаниците (59.4%) немале утврдени кардиоваскуларни нарушувања. 8.582 пациенти биле рандомизирани да примаат дапаглифлозин во доза од 10 mg, а 8.578 да примаат плацебо. Пациентите биле следени во временски период од просечно 4.2 години.

Просечната возраст на испитуваната популација била 63.9 години, а 37.4% од пациентите биле жени. Вкупно, 22.4% од пациентите имале дијабетес ≤ 5 години, а просечното времетраење на дијабетесот било 11.9 години. Просечната вредност на HbA1c била 8.3%, а средната вредност на BMI 32.1 kg/m².

Десет проценти (10.0%) од пациентите имале историја на срцева инсуфициенција на почеток од студијата. Просечната вредност на eGFR била 85.2 ml/мин/1.73 m²; 7.4% од пациентите имале eGFR < 60 ml/мин/1.73 m², а 30.3% од нив биле со микроалбуминурија или макроалбуминурија (однос на албумин и креатинин во урината ≥ 30 до ≤ 300 mg/g или > 300 mg/g, соодветно).

Поголем дел од пациентите (98%) на почеток од студијата употребувале еден или повеќе антидијабетични лекови, вклучувајќи метформин (82%), инсулин (41%) и сулфониуреа (43%).

Примарни мерки на исход биле времето до првата појава на голем несакан кардиоваскуларен настан (англ. *major adverse cardiovascular event*, MACE), кој вклучувал смрт од кардиоваскуларна причина, миокарден инфаркт или исхемичен мозочен удар и времето до првата хоспитализација поради срцева инсуфициенција или смрт од кардиоваскуларни причини. Секундарни мерки на исход биле здружените мерки за бубрежните исходи и смрт од било која причина.

Големи кардиоваскуларни несакани дејства

Дапаглифлозин во доза од 10 mg не бил инфериорен споредено со плацебо во однос на композитната мерка на исходот која вклучувала кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт или исхемичен мозочен удар (едностран $p < 0.001$).

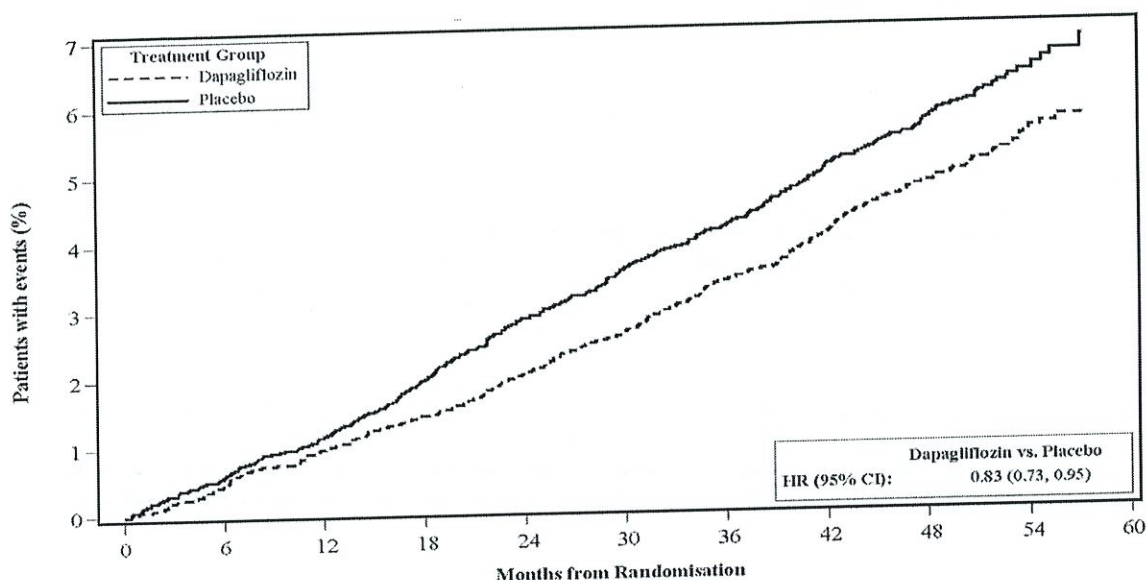
Срцева инсуфициенција или смрт од кардиоваскуларни причини

Дапаглифлозин 10 mg бил супериорен споредено со плацебото во превенција на хоспитализација за срцева инсуфициенција или кардиоваскуларна смрт (Слика 1). Разликата во ефектот на третманот првенствено се должела на разликата во хоспитализацијата поради срцева инсуфициенција, додека не била регистрирана разлика во стапката на смртност поради кардиоваскуларни причини (Слика 2).

Користа од третманот со дапаглифлозин наспроти со плацебо била забележана и кај пациенти со и без утврдени кардиоваскуларни болести, како и кај пациенти со и без срцева инсуфициенција на почетокот, и била конзистентна кај сите клучни подгрупи на пациенти, вклучувајќи ги подгрупите по возраст, пол, ренална функција (eGFR) и регион.

Слика 1: Време до прва хоспитализација заради срцева инсуфициенција или смрт заради кардиоваскуларни причини





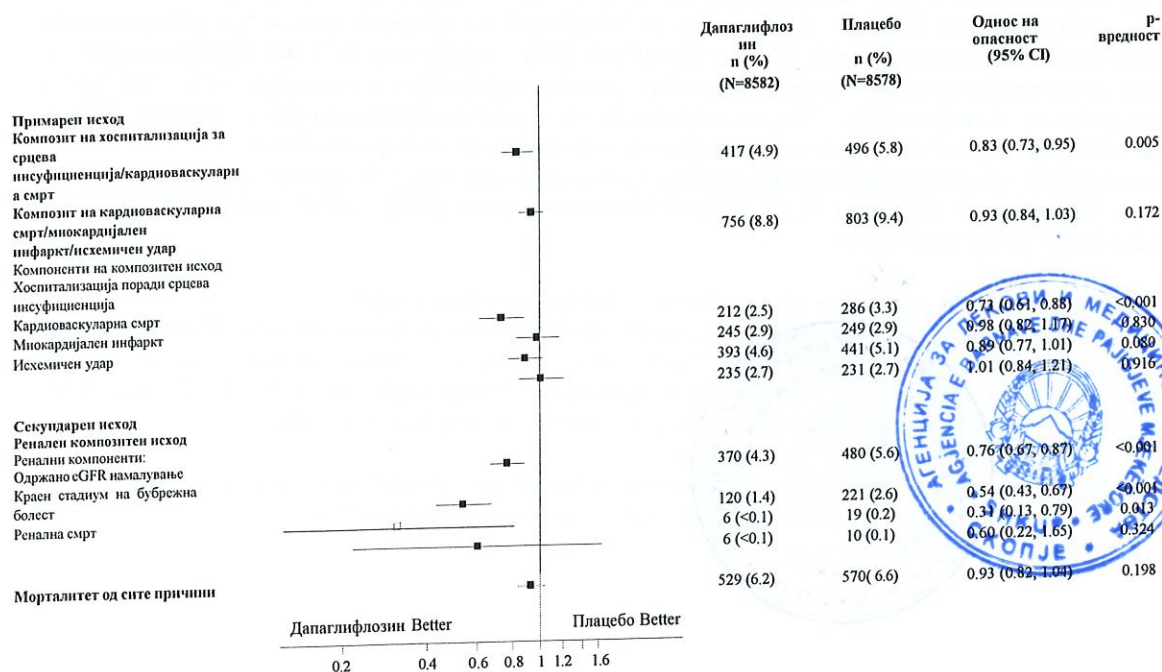
Patients at risk

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

Ризични пациенти се бројот на пациенти кај кои постоел ризик на почеток од периодот.
 HR=Индекс на опасност CI=Интервал на доверливост.

Резултатите за примарните и секундарните мерки за исходот се прикажани на Слика 2. Супериорноста на дапаглифлозин наспроти плацебо не била докажана за MACE настаните ($p=0.172$). Заради тоа, збирната мерка за реналните исходи и смрт од која било причина не биле испитани како дел од потврдувачкото тестирање.

Слика 2: Ефекти од третманот врз примарните композитни мерки на исход и нивните компоненти и врз секундарните мерки на исход и нивните компонент



Здружените мерки за реналниот исход дефинирани како: одржливо потврдено намалување на $eGFR \geq 40\%$ до $eGFR < 60 \text{ mL/мин/1.73m}^2$ и/или краен стадиум на ренална болест (дијализа ≥ 90 дена или трансплантација на бубрег, одржлив потврден $eGFR < 15 \text{ mL/мин/1.73m}^2$) и/или смрт заради ренална или кардиоваскуларна причина. р-вредностите се двострани. р-вредностите за секундарните мерки на исход и за поединечните компоненти се номинални. Времето до првиот настан било анализирано со примена на Сох-овиот модел за пропорционален ризик. Бројот на првите настани за поединечните компоненти е вистинскиот број на први настани за секоја компонента поединечно и нивниот збир не соодветствува на бројот на настани во композитната крајна точка. CI = интервал на доверливост.

Нефропатија

Дапаглифлозин ја намалил инциденцата на настани на композитната мерка на исходот која вклучувала потврдена одржлива редукција на $eGFR$, краен стадиум на бубрежна болест и смрт со бубрежно или кардиоваскуларно потекло. Разликата помеѓу групите првенствено произлегла од намалувањето на бројот на ренални настани: одржан пад на $eGFR$, краен стадиум на ренална болест и смрт од ренална причина (Слика 2).

Односот на опасност (HR) за времето до почетокот на нефропатија (одржан пад на $eGFR$, краен стадиум на ренална болест и смрт од ренална причина) изнесувал 0.53 (95% CI: 0.43, 0.66) за дапаглифлозин наспроти плацебо.

Дополнително, дапаглифлозин ја намалил стапката на нов почеток на одржлива албуминурија (HR: 0.79 [95% CI: 0.72, 0.87]) и ја зголемил стапката на резолуција на макроалбуминуријата (HR: 1.82 [95% CI: 1.51; 2.20]) споредено со плацебо.

Срцева инсуфициенција

Студија DAPA-HF: срцева инсуфициенција со намалена ежекциона фракција (LVEF $\leq 40\%$)

Студијата DAPA-HF (*Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure*) била интернационална, мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија спроведена кај пациенти со срцева инсуфициенција (функционален степен II-IV според класификацијата на Њујоркското здружение на кардиолози [eng. New York Heart Association, NYHA]) и намалена ежекциона фракција (лево вентрикуларна ежекциона фракција [LVEF] $\leq 40\%$) со цел да се утврди ефектот на дапаглифлозин, како додаток на основната стандардна терапија, врз инциденцата на смрт од кардиоваскуларни причини и влошување на срцевата инсуфициенција, во споредба со плацебо.

Од 4.744 пациенти, 2.373 биле рандомизирани на третман со дапаглифлозин во доза од 10 mg, а 2.371 во плацебо групата. Просечното следење на пациентите било 18 месеци. Просечната возраст на анализираната популација била 66 години, а 77% од испитаниците биле мажи.

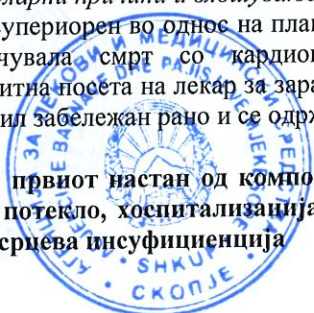
На почеток на студијата, 67.5% од пациентите имале болест во NYHA стадиум II, 31.6% NYHA стадиум III и 0.9% NYHA стадиум IV, просечниот LVEF бил 32%, срцевата инсуфициенција била со исхемична природа кај 56% од случаите, кај 36% од случаите со неисхемична природа, додека во 8% од случаите етиологијата била непозната. Во секоја третирана група, 42% од пациентите имале историја на дијабетес тип 2, а кај дополнителни 3% од пациентите во секоја група биле откриено дека имаат дијабетес тип 2 врз основа на вредностите за $HbA1c \geq 6,5\%$ и при вклучувањето во испитувањето и при рандомизација. Пациентите биле стандардна терапија; 94% од пациентите биле третирани со ACE инхибитор, блокатор на рецепторот на ангиотензин II или блокатор на рецепторот на ангиотензин и неприлизин (11%), 96% од нив биле третирани со бета-блокатор, 71% со антагонист на минералокортикоидните рецептори, 93% со диуретик, а 26% од пациентите имале имплантиран уред (со функција на дефибрилатор).

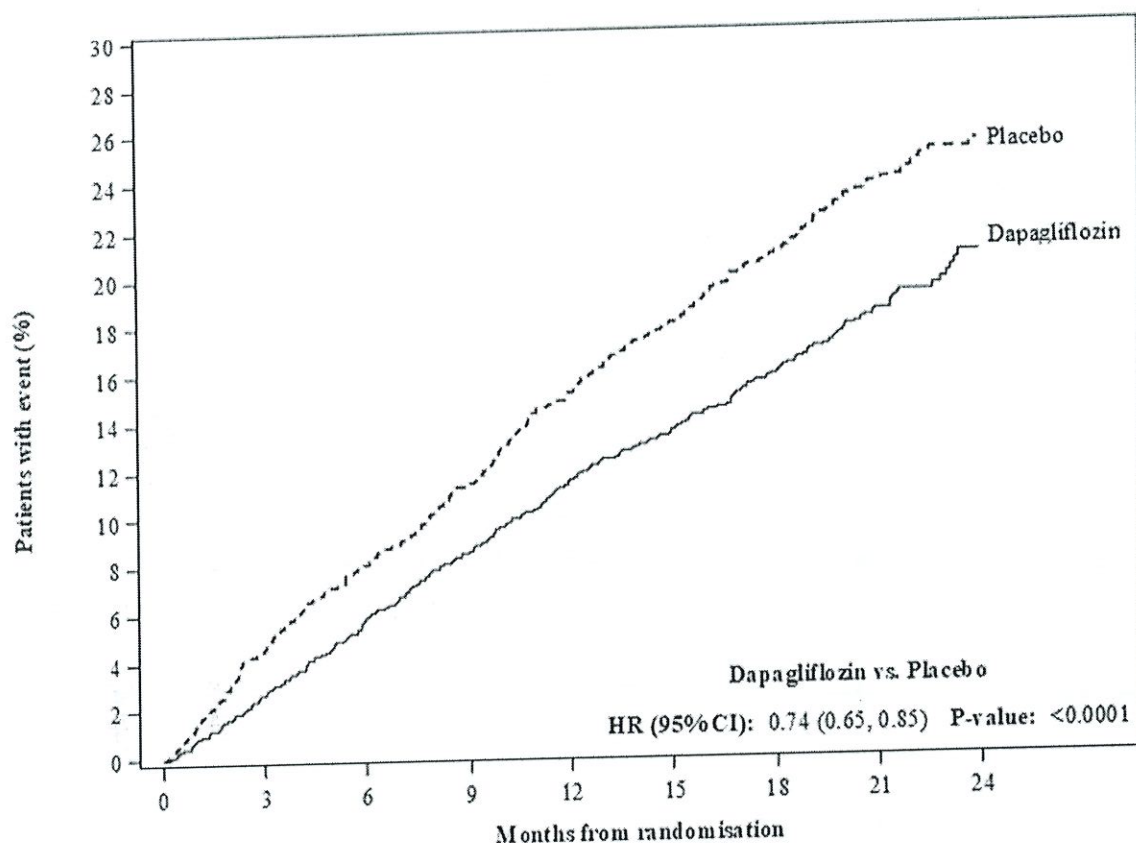
Студијата опфатила пациенти чиј $eGFR$ во моментот на вклучување бил $\geq 30 \text{ mL/мин/1.73 m}^2$. Просечната вредност на $eGFR$ била $66 \text{ mL/мин/1.73 m}^2$, 41% од пациентите имале $eGFR < 60 \text{ mL/мин/1.73 m}^2$, а 15% од нив имале $eGFR < 45 \text{ mL/мин/1.73 m}^2$.

Смрт од кардиоваскуларни причини и влошување на срцевата инсуфициенција

Дапаглифлозин бил супериорен во однос на плацебото во превенција на примарната композитна мерка на исходот која вклучувала смрт со кардиоваскуларно потекло, хоспитализација заради срцева инсуфициенција или итна посета на лекар за заради срцева инсуфициенција (HR: 0.74 [95% CI: 0.65, 0.85], $p < 0.0001$). Ефектот бил забележан рано и се одржал во текот на испитувањето (Слика 3).

Слика 3: Време до првиот настан од композитната мерка на исходот која вклучува смрт со кардиоваскуларно потекло, хоспитализација заради срцева инсуфициенција или итна посета на лекар за заради срцева инсуфициенција





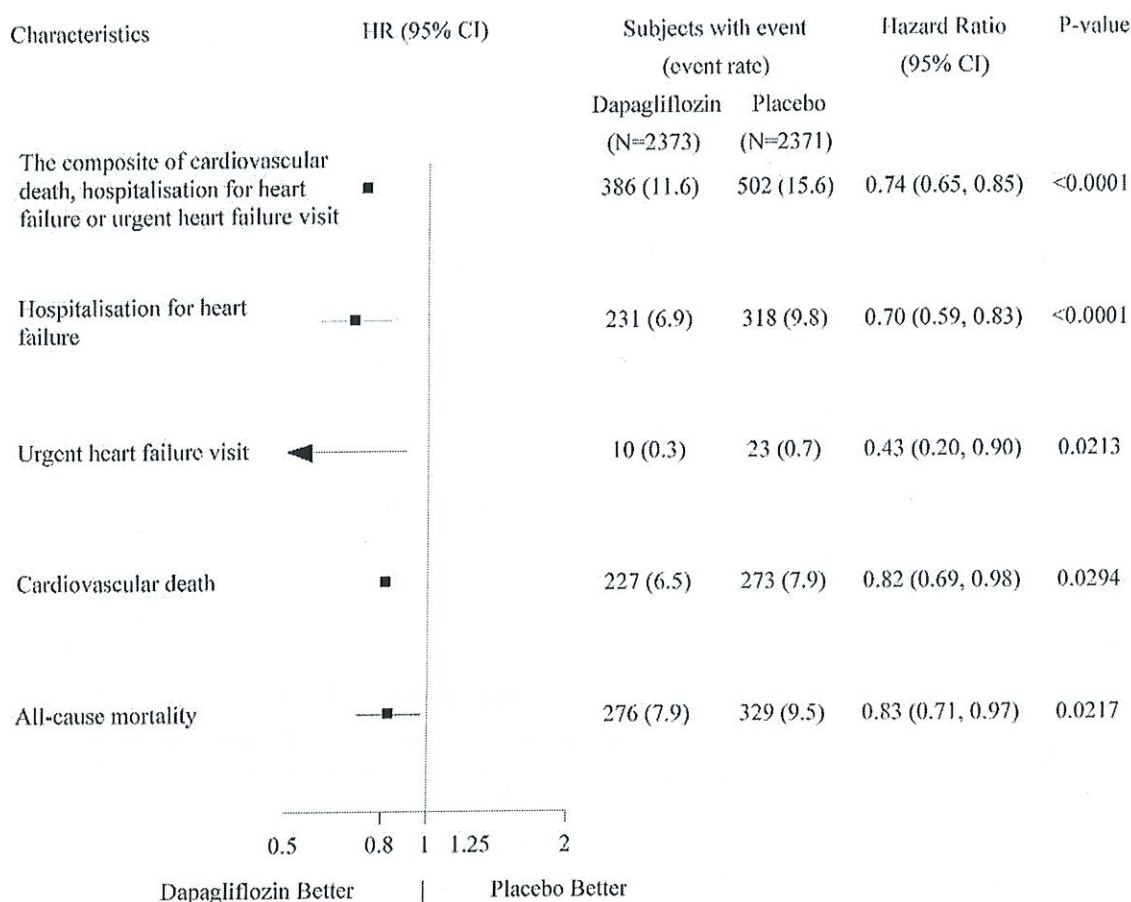
Patients at risk									
Dapagliflozin:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Итна посета на лекар заради срцева инсуфициенција била дефинирана како ургентна, непланирана проценка од лекар, на пр. во Одделот за ургентна нега, при која бил неопходен третман заради влошување на срцевата инсуфициенција (покрај третманот кој опфаќа зголемување на оралните диуретици).
 “Ризични пациенти” е бројот на пациенти изложени на ризик на почетокот на периодот.

Сите три компоненти на примарната композитна мерка на исходот поединечно придонеле за ефектот на третманот (Слика 4). Ургентните посети заради срцева инсуфициенција биле малубројни.

Слика 4: Ефекти од третманот за примарната композитна мерка на исходот, нејзините компоненти и смртноста од било која причина





Итна посета на лекар заради срцева инсуфициенција била дефинирана како ургентна, непланирана проценка од лекар, на пр. во Одделот за ургентна нега, при која бил неопходен третман заради влошување на срцевата инсуфициенција (покрај третманот кој опфаќа зголемување на оралните диуретици).

Бројот на првите настани за поединечните компоненти е вистинскиот број на први настани за секоја компонента поединечно и нивниот збир не соодветствува на бројот на настани во композитната крајна точка.

CI = интервал на доверливост.

Стапките на настаните се наведени како број на испитаници со настан на 100 пациент-година следење.

p-вредностите за единечните компоненти и смртноста заради било која причина се номинални.

Дапаглифлозин, исто така, го намали вкупниот број на случаи на хоспитализација заради срцева инсуфициенција (прва и повторлива) и кардиоваскуларни смртни случаи; 567 настани во дапаглифлозин групата и 742 настани во плацебо групата (однос: 0.75 [95% CI: 0.65, 0.88]; $p=0.0002$).

Придобивките од третманот со дапаглифлозин кај пациенти со срцева инсуфициенција биле забележани и кај пациенти со дијабетес тип 2 и кај пациентите без дијабетес. Дапаглифлозин ја намалил инциденцата на смрт од кардиоваскуларни причини и влошување на срцевата инсуфициенција, што била примарна збирна мерка на исходот, со HR од 0.75 (95% CI: 0.63, 0.90) кај пациенти со дијабетес и HR од 0.73 (95% CI: 0.60, 0.88) кај оние без дијабетес.

Придобивките од третманот со дапаглифлозин во однос на плацебо за мерката за примарен исход исто така биле конзистентни низ останатите клучни подгрупи, вклучувајќи ги подгрупите со истовремена терапија за срцева инсуфициенција, бубрежната функција (eGFR), возраста, полот и регионот.

Исход пријавен од пациентот - симптоми на срцева инсуфициенција

Ефектот на третманот со дапаглифлозин врз симптомите на срцева инсуфициенција бил оценет со вкупниот резултат за симптоми во прашалникот за кардиомиопатија осмислен во Канзас Сити (англ. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score, KCCQ-TSS*) со кој се квантифицира фреквенцијата и сериозноста на симптомите на срцева инсуфициенција, вклучително замор, периферен едем, диспнеа и ортопнеја. Резултатот се движи од 0 до 100, а повисоките резултати укажуваат на подобра здравствена состојба.

Во споредба со плацебо, третманот со дапаглифлозин резултирал со статистички значаен и клинички значаен корисен ефект врз симптомите на срцева инсуфициенција, мерено со промената на резултатот на KCCQ-TSS од почетната вредност до 8-миот месец (сооднос на шанси: 1.18 [95% CI: 1.11 ; 1.26]; $p < 0.0001$). Зачестеноста и оптоварувањето на симптомите исто така придонеле за резултатите. Бил забележан корисен ефект и во подобрувањето на симптомите на срцева инсуфициенција и во превенцијата на нивното влошување.

При анализите на одговорите на пациентите, процентот на пациенти кои постигнале клинички значајно подобрување во резултатите на KCCQ-TSS од почетната вредност до 8-миот месец (дефинирано како разлика од 5 или повеќе поени) бил поголем во групата која примала дапаглифлозин отколку во плацебо групата. Процентот на пациенти со клинички значајно влошување, дефиниран како разлика од 5 или повеќе поени, бил помал во дапаглифлозин групата споредено со плацебо групата. Придобивките забележани со дапаглифлозин се задржале дури и при примена на поконзервативни гранични вредности за поголема клинички значајна промена (Табела 10).

Табела 10. Број и процент на пациенти со клинички сигнификантно подобрување и влошување на KCCQ-TSS резултатите во 8-миот месец

Промена од почетната вредност до 8-миот месец:	Дапаглифлозин 10 mg $n^a=2086$	Плацебо $n^a=2062$		
<i>Подобрување</i>	n (%) со подобрување ^b	n (%) со подобрување ^b	Сооднос на шансите ^c (95% CI)	р-вредност ^f
≥ 5 бодови	933 (44.7)	794 (38.5)	1.14 (1.06, 1.22)	0.0002
≥ 10 бодови	689 (33.0)	579 (28.1)	1.13 (1.05, 1.22)	0.0018
≥ 15 бодови	474 (22.7)	406 (19.7)	1.10 (1.01, 1.19)	0.0300
<i>Влошување</i>	n (%) со влошување ^d	n (%) со влошување ^d	Сооднос на шансите ^e (95% CI)	р-вредност ^f
≥ 5 бодови	537 (25.7)	693 (33.6)	0.84 (0.78, 0.89)	<0.000
≥ 10 бодови	395 (18.9)	506 (24.5)	0.85 (0.79, 0.92)	<0.000

^a Број на пациенти со следен KCCQ-TSS резултат или пациенти кои починале пред 8-миот месец од студијата.

^b Број на пациенти кои имале забележано подобрување од најмалку 5, 10 или 15 бодови во однос на почетната вредност. Пациентите кои починале пред наведената временска точка се сметаат за пациенти без подобрување.

^c Соодносот на шансите > 1 за подобрување оди во прилог на дапаглифлозин 10 mg.

^d Број на пациенти кај кои е забележано влошување од најмалку 5 или 10 бодови во споредба со почетната вредност. Пациентите кои починале пред наведената временска точка се сметаат дека се влошиле.

^e Соодносот на шансите < 1 за влошување оди во прилог на дапаглифлозин 10 mg.

^f р-вредностите се номинални.

Нефропатија

Пријавени се неколку настани за композитната мерка за ренален исход (потврдено одржливо намалување на eGFR од ≥ 50%, краен стадиум на ренална болест или смрт со ренална етиологија); инциденцата била 1.2% во групата третирана со дапаглифлозин и 1.6% во групата која примала плацебо.

Студија DELIVER: Срцева инсуфициенција со лево вентрикуларна ежсекциона фракција > 40%

Студијата DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure) била интернационална, мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија спроведена кај пациенти ≥ 40-годишна возраст со срцева инсуфициенција (функционален степен II-IV според NYHA) и LVEF > 40% и докажана структурна срцева болест со цел да се утврди ефектот на дапаглифлозин споредено со плацебо, врз инциденцата на смрт од кардиоваскуларни причини и влошување на срцевата инсуфициенција.

Од 6263 пациенти, 3131 пациент биле рандомизирани на третман со дапаглифлозин во доза од 10 mg, а 3132 да примаат плацебо. Просечното следење на пациентите било 28 месеци. Во испитувањето биле вклучени 654 (10%) пациенти со субакутна срцева инсуфициенција (дефинирани како пациенти

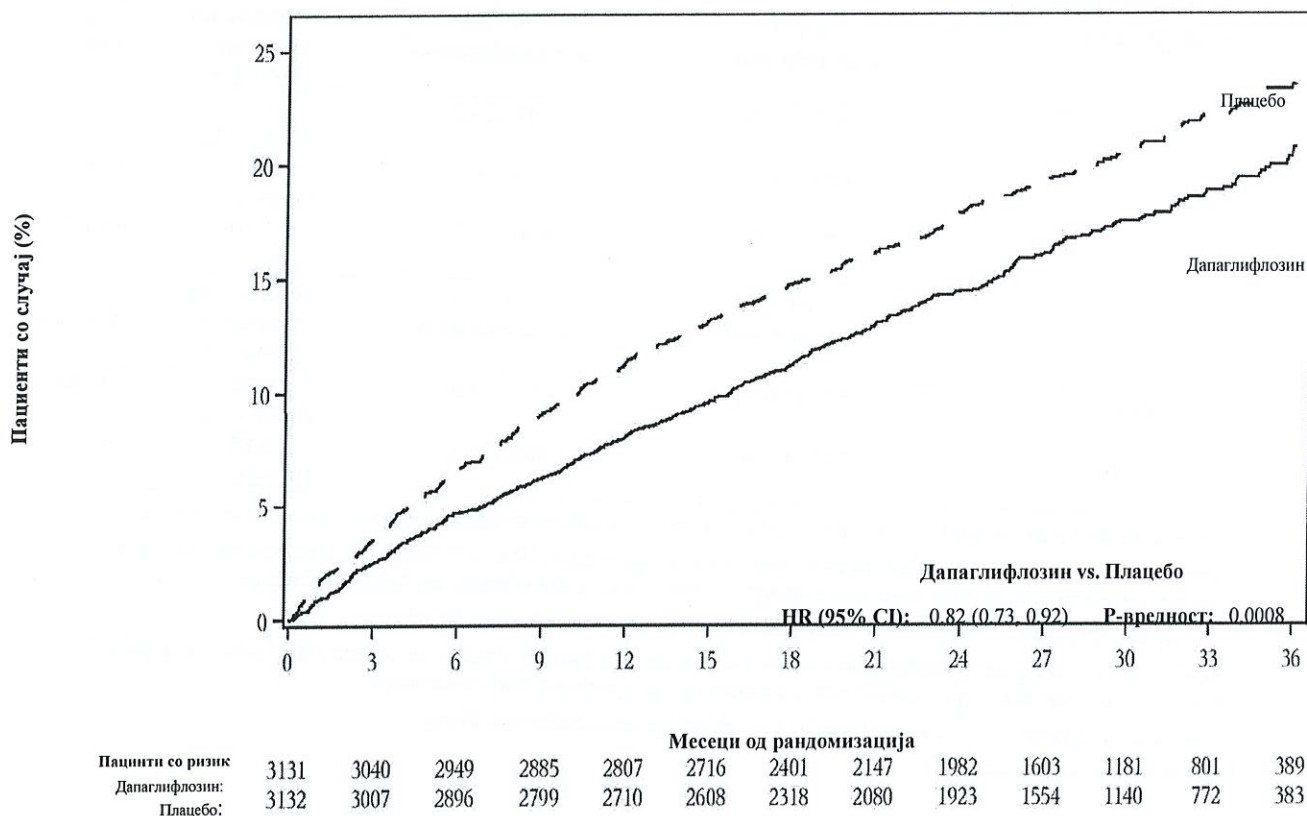
рандомизирани за време на хоспитализација поради срцева инсуфициенција или во рок од 30 дена по отпуштањето од болница). Просечната возраст на испитуваната популација била 72 години, а 56% од пациентите биле мажи.

На почетокот на студијата, 75% од пациентите имале болест со NYHA стадиум II, 24% NYHA стадиум III и 0.3% NYHA стадиум IV. Просечната LVEF изнесувала 54%; 34% од пациентите имале $LVEF \leq 49\%$, 36% од пациентите имале $LVEF 50 - 59\%$, а 30% од нив $LVEF \geq 60\%$. Во секоја група на третман, 45% од пациентите биле со историја на дијабетес тип 2. Основната терапија вклучувала ACE инхибитор/блокатор на ангиотензинските рецептор/инхибитор на ангиотензинските рецептор (77%), бета-блокатори (83%), диуретици (98%) и антагонист на минералокортикоидните рецептори (43%).

Просечната вредност на eGFR била 61 ml/мин/1.73 m², 49% од пациентите имале $eGFR < 60$ ml/ мин/1.73 m², 23% од пациентите имале $eGFR < 45$ ml/ мин/1.73 m², а 3% од нив $eGFR < 30$ ml/ мин/1.73 m².

Дапаглифлозин бил супериорен во однос на плацебо во намалување на инциденцата до првиот настан од композитната мерка на исходот која вклучува смрт со кардиоваскуларно потекло, хоспитализација поради срцева инсуфициенција или итна посета на лекар за заради срцева инсуфициенција (HR 0.82 [95% CI 0.73, 0.92]; p=0.0008) (Слика 5).

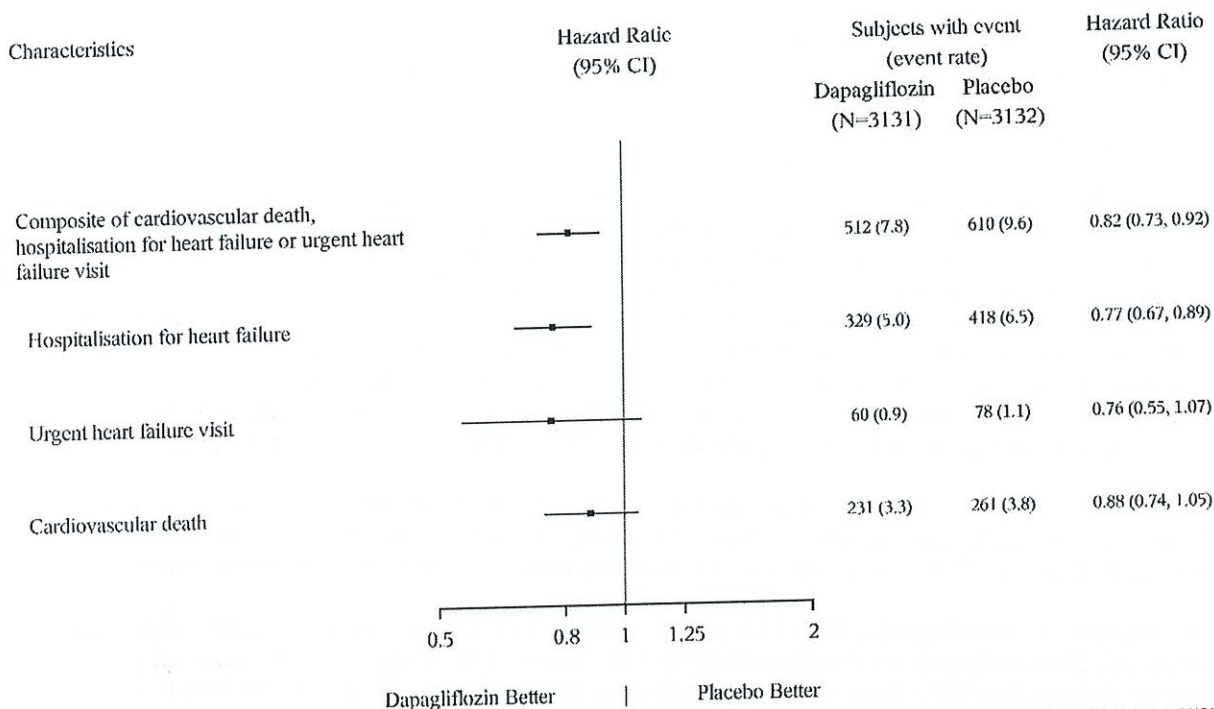
Слика 5: Време до првиот настан од композитната мерка на исходот која вклучува смрт со кардиоваскуларно потекло, хоспитализација заради срцева инсуфициенција или итна



пр. во Одделот за ургентна нега, при која бил неопходен третман заради влошување на срцевата инсуфициенција (покрај третманот кој опфаќа зголемување на оралните диуретици).
 “Ризични пациенти” е бројот на пациенти изложени на ризик на почетокот на периодот.

Сите три компоненти на примарната композитна мерка на исходот поединечно придонеле за ефектот на третманот (Слика 6).

Слика 6: Ефекти од третманот врз примарната композитна мерка на исходот и нејзините компоненти



Итна посета на лекар заради срцева инсуфициенција била дефинирана како ургентна, непланирана проценка од лекар, на пр. во Одделот за ургентна нега, при која бил неопходен третман заради влошување на срцевата инсуфициенција (покрај третманот кој опфаќа зголемување на оралните диуретици). Бојот на првите настани за поединечните компоненти е вистинскиот број на први настани за секоја компонента поединечно и нивниот збир не соодветствува на бројот на настани во композитната крајна точка. Стапките на настаните се наведени како број на испитаници со настан на 100 пациент-година следење. Смртта од кардиоваскуларна потекло, овде наведена како компонента на примарната мерка за исход, исто така била оценета и како секундарна мерка на исход со формална контрола за грешка тип 1.

Дапаглифлозин бил супериорен во однос на плацебо во намалувањето на вкупните настани на срцева инсуфициенција (дефинирани како прва и повторна хоспитализација заради срцева инсуфициенција или итна посета на лекар заради срцева инсуфициенција) и смрт со кардиоваскуларно потекло; во групата дапаглифлозин групата биле регистрирани 815 настани наспроти 1057 во плацебо групата (однос: 0.77 [95% CI: 0.67, 0.89]; $p=0.0003$).

Придобивките од третманот со дапаглифлозин во споредба со плацебо во однос на примарната крајна точка биле забележани кај подгрупите на пациенти со $LVEF \leq 49\%$, $50 - 59\%$ и $\geq 60\%$. Ефектите исто така биле конзистентни кај сите други клучни подгрупи на пациенти низ категориите според возраст, пол, степен на NYHA, нивоа на N-терминален натриуретичен пептид про-Б-тип (NT-proBNP), субакутен статус и статус на дијабетес тип 2.

Исход пријавен од пациентот - симптоми на срцева инсуфициенција

Споредено со плацебо, третманот со дапаглифлозин резултирал со статистички значаен корисен ефект врз симптомите на срцева инсуфициенција, мерено со промената на KCCQ-TSS резултатот од почеток на испитувањето до 8 месеци (сооднос на шансите: 1.11 [95% CI: 1.03, 1.21]; $p=0.0086$). Зачестеноста и тежината на симптомите исто така придонеле за резултатите.

При анализите на одговорите на пациентите, процентот на пациенти со умерено (≥ 5 поени) или големо (≥ 14 поени) влошување во резултатите на KCCQ-TSS од почетната вредност до 8-миот месец бил помал во дапаглифлозин групата; умерено влошување било забележано кај 24.1% од пациентите третирани со дапаглифлозин во споредба со 29.1% од пациентите кои примале плацебо (сооднос на шанси: 0.78 [95% CI: 0.64, 0.95]), и големо влошување кај 13.5% од пациентите од дапаглифлозин групата споредено со 18.4% од оние од плацебо групата (сооднос на шанси: 0.70 [95% CI: 0.55, 0.88]). Процентот на пациенти со мало до умерено подобрување (≥ 13 поени) или големо подобрување (≥ 17 поени) не се разликувале помеѓу групите на третман.

Срцева инсуфициенција во студиите DAPA-HF и DELIVER

Во анализата на збирните податоци од студиите DAPA-HF и DELIVER, односот на опасност за збирната мерка на исходот на кардиоваскуларна смрт, хоспитализација поради срцева инсуфициенција или итна посета на лекар за срцева инсуфициенција со дапаглифлозин наспроти плацебо изнесувал 0.78 (95% CI: 0.72, 0.85), $p < 0.0001$. Терапевтскиот ефект бил конзистентен за целиот опсег на вредности на LVEF, при

што LVEF не го нарушила ефектот.

Во претходно специфицираната збирна анализа на податоци за одредени испитаници од студиите DAPA-HF и DELIVER, дапаглифлозин го намалил ризикот од смрт од кардиоваскуларно потекло во споредба со плацебо (HR: 0.85 [95% CI: 0.75, 0.96], $p=0.0115$). И двете испитувања придонесоа за ефектот.

Хронична ренална болест

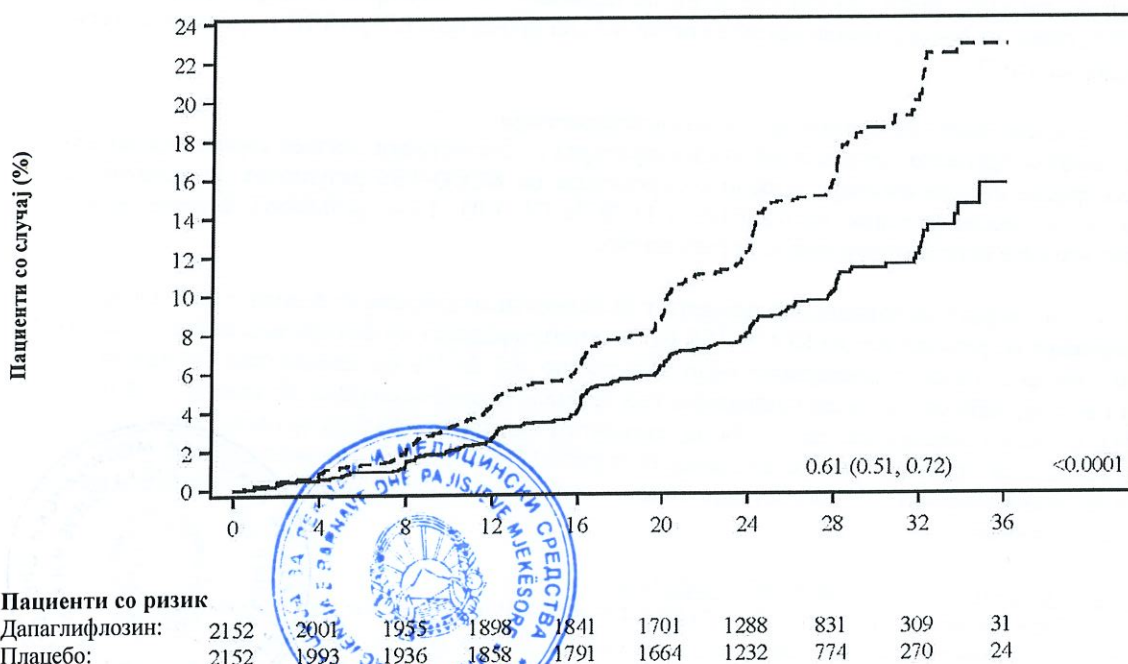
Студијата DAPA-CKD (*The Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease*) била интернационална, мултицентрична, рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана студија спроведена кај пациенти со хронична бубрежна болест (chronic kidney disease- CKD), кои имале $eGFR \geq 25$ и ≤ 75 ml/мин/1.73 m² и албуминурија (сооднос албумин-креатинин во урината ≥ 200 и ≤ 5000 mg/g) со цел да се определи ефектот на Дапаглифлозин како додаток на основната стандардна терапија врз инциденцата на збирните мерки за исходот вклучително одржливо намалување на $eGFR \geq 50\%$, краен стадиум на ренална болест (дефиниран како одржлив $eGFR < 15$ ml/ мин/1.73m², хронична дијализа или трансплантација на бубрег) и смрт поради кардиоваскуларна или бубрежна инсуфициенција, споредено со плацебо.

Од 4304 пациенти, 2152 биле рандомизирани на третман со дапаглифлозин во доза од 10 mg, а 2152 на плацебо. Просечното следење на пациентите било 28.5 месеци. Третманот бил продолжен ако за време на студијата $eGFR$ падне под 25 ml/мин/1.73m² и може да се продолжи во случаи кога е потребна дијализа.

Просечната возраст на испитаниците била 61.8 години, а 66.9% од испитаниците биле мажи. Просечната вредност на $eGFR$ на почетокот на студијата била 43.1 ml/ мин/1.73 m², а средниот однос на албумин и креатинин во урината бил 949.3 mg/g; 44.1% од пациентите имале $eGFR$ од 30 до < 45 ml/ мин/1.73 m², а 14.5% од нив $eGFR < 30$ ml/ мин/1.73 m². Шеесет и седум проценти (67.5%) од пациентите имале дијабетес тип 2. Пациентите примале стандардна терапија; 97.0% од пациентите биле третирани со инхибитор на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (ACE-инхибитор) или блокатор на ангиотензинскиот рецептор.

Врз основа на препораката на независниот комитет за следење на податоците, испитувањето било прекинато заради ефикасност пред планираната анализа. Дапаглифлозин се покажал супериорен во однос на плацебо во спречувањето на примарната композитна мерка на исходот, која вклучувала одржливо намалување на $eGFR \geq 50\%$, краен стадиум на бубрежна болест и смрт од кардиоваскуларно или ренално потекло. Врз основа на Каплан-Мајеровата крива за времето до првиот настан од примарната композитна мерка на исходот, терапевтскиот ефект бил очигледен почнувајќи од 4-тиот месец и се одржал до крајот на студијата (Слика 7).

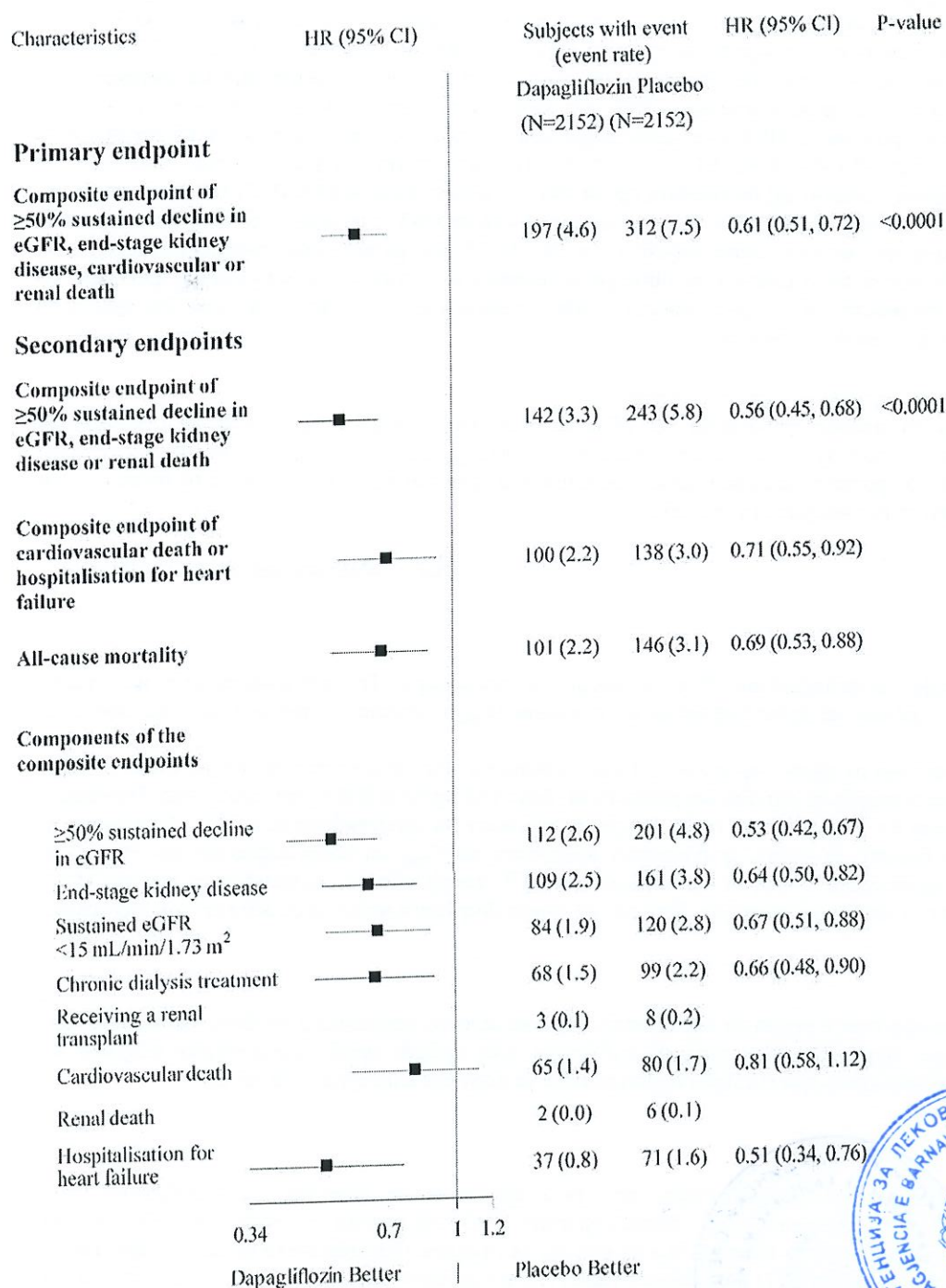
Слика 7: Време до првата појава на настан од примарната композитна мерка на исходот, (одржливо намалување на $eGFR \geq 50\%$, краен стадиум на бубрежна болест и смрт од кардиоваскуларно или ренално потекло)



“Ризични пациенти” е бројот на пациенти изложени на ризик на почетокот на периодот.

Сите четири компоненти на примарната композитна мерка на исходот поединечно придонеле за ефектот на третманот. Дапаглифлозин ја намалил и инциденцата на композитната мерка за исход која вклучувала одржлив пад на $eGFR \geq 50\%$, краен стадиум на ренална болест или смрт од ренална причина, како и композитната мерка за исход која вклучувала смрт со кардиоваскуларно потекло и хоспитализација поради срцева инсуфициенција. Третманот со дапаглифлозин го подобрил целокупното преживување кај пациентите со хронична ренална болест со значајно намалување на смртноста од сите причини (Слика 8).

Слика 8: Ефекти од третманот врз примарната и секундарната композитна мерка на исход, нивните поединечни компоненти и смртноста од било која причина



Бројот на првите настани за поединечните компоненти е вистинскиот број на први настани за секоја компонента поединечно и нивниот збир не соодветствува на бројот на настани во композитната крајна точка.

Стапките на настаните се наведени како број на испитаници со настан на 100 пациент-година следење.



Проценките на односот на опасност не се пријавени за подгрупите со помалку од 15 вкупни настани во двете група третман, заедно.

Придобивките од третманот со дапаглифлозин биле постојано регистрирани кај пациентите со хронична ренална болест кои со или без дијабетес тип 2. Дапаглифлозин ја намалил стапката на примарната композитна мерка на исходот, која вклучувала одржливо намалување на eGFR од $\geq 50\%$, прогресија до краен стадиум на ренална болест и смрт со кардиоваскуларно или ренално потекло, со HR од 0.64 (95% CI: 0.52, 0.79) кај пациентите со дијабетес тип 2 и 0.50 (95% CI: 0.35, 0.72) кај пациентите без дијабетес.

Придобивките од лекувањето со дапаглифлозин во однос на плацебо за примарната мерка на исход конзистентно биле забележани и кај другите клучни подгрупи, вклучувајќи ги подгрупите според ниво на eGFR, возраст, пол и регион.

Педијатриска популација

Дијабетес мелитус тип 2

Во клиничко испитување спроведено кај деца и адолесценти со дијабетес тип 2 на возраст од 10 до 24 години, 39 пациенти биле рандомизирани на третман со дапаглифлозин во доза од 10 mg, а 33 пациенти примиле плацебо како додаток на третман со метформин, инсулин или комбинација на метформин и инсулин. Во моментот на рандомизација, 74% од пациентите биле на возраст под 18 години. Прилагодената средна промена на HbA1c за дапаглифлозин наспроти плацебо од почеток на студијата до 24-та недела изнесувала -0.75% (95% CI: -1.65, 0.15). Прилагодената средна промена на HbA1c за дапаглифлозин наспроти плацебо кај возрасната група под 18 години била -0.59% (95% CI: -1.66, 0.48). Во возрасната група ≥ 18 години, просечната промена на вредноста на HbA1c во однос на почетната вредност била -1.52% во групата третирана со дапаглифлозин ($n=9$) и 0.17% во групата која примала плацебо ($n=6$). Ефикасноста и безбедноста биле слични на оние регистрирани кај возрасната популација третирана со дапаглифлозин. Безбедноста и подносливоста биле дополнително потврдени во 28-неделното продолжување за следење на безбедноста.

Срцева инсуфициенција и хронична ренална болест

Европската агенција за лекови се откажа од обврската да ги достави резултатите од студиите за дапаглифлозин во сите подгрупи на педијатриската популација за превенција на кардиоваскуларни настани кај пациенти со хронична срцева инсуфициенција и за третман на хронична ренална болест (види дел 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

По орална апликација дапаглифлозин брзо и добро се апсорбира. По администрација на гладно максималните концентрации на дапаглифлозин во плазмата (C_{max}) обично се постигнуваат во рок од 2 часа.

По администрација на дози на дапаглифлозин од 10 mg, еднаш на ден, геометриската средна C_{max} и AUC_{τ} на дапаглифлозин при состојба на динамичка рамнотежа, биле 158 ng/ml и 628 ng/ml, соодветно. По орална администрација на доза од 10 mg апсолутната биорасположивост на дапаглифлозин е 78%. Апликацијата на лекот со оброци богати со масти ја намалила вредноста на C_{max} на дапаглифлозин до 50% и го продолжила T_{max} за приближно 1 час, но не влијаела на AUC споредено со апликација на гладно. Овие промени не се сметаат за клинички значајни. Заради тоа, лекот Форксига може да се зема со или без храна.

Дистрибуција

Околу 91% од дапаглифлозин е врзан за протеините. Врзувањето со протеините не било променето при разни болести (на пр., нарушена функција на бубрезите или црниот дроб). Просечниот волумен на дистрибуција на дапаглифлозин при состојба на динамичка рамнотежа изнесувал 118 литри.

Биотрансформација

Дапаглифлозин интензивно се метаболизира, при што примарно се формира дапаглифлозин 3-О-глукуронид, кој е неактивен метаболит. Дапаглифлозин 3-О-глукуронид и другите метаболити на дапаглифлозин не придонесуваат за намалување на нивото на гликоза. Формирањето на дапаглифлозин 3-О-глукуронид е посредувано од UGT1A9, ензим присутен во црниот дроб и бубрезите, а мал дел од клиренсот кај луѓето се одвива преку метаболизмот посредуван од CYP изоензимите.

Елиминација



По орален внес на единична доза од 10 mg дапаглифлозин кај здрави субјекти, просечниот полуживот ($t_{1/2}$) во плазмата бил 12,9 часа. По интравенска администрација просечниот вкупен системски клиренс на дапаглифлозин бил 207 ml/мин. Дапаглифлозин и сродните метаболити првенствено се елиминираат преку урината, од кои помалку од 2% се како непроменет дапаглифлозин. По администрација на [^{14}C]-дапаглифлозин во доза од 50 mg, биле регистрирани 96% од лекот, од кои 75% во урина и 21% во фецесот. Околу 15% од дозата се излачува во фецесот во форма на основниот лек.

Линеарност

Во опсег на дози од 0.1 до 500 mg изложеноста на дапаглифлозин се зголемува пропорционално со зголемување на дозата на дапаглифлозин, додека фармакокинетиката не се сменила со текот на времето по повторено дневно дозирање во период од максимум 24 недели.

Посебни популации на пациенти

Оштетување на реналната функција

При состојба на динамичка рамнотежа (20 mg, дапаглифлозин, еднаш на ден во тек на 7 дена) кај испитаници со дијабетес тип 2 и благо, умерено или тешко оштетување на функцијата на бубрезите (одредено преку плазматскиот клиренс на јохексол), средната вредност на системската изложеност на дапаглифлозин била за 32%, 60%, односно 87% повисока отколку кај испитаниците со дијабетес тип 2 и нормална ренална функција. При состојба на динамичка рамнотежа, 24-часовната екскрецијата на гликоза во урината во голема мера зависи од реналната функција, така што кај пациентите со дијабетес тип 2 и нормална ренална функција или благо, умерено или тешко ренално оштетување се излачиле 85 g, 52 g, 18 g и 11 g гликоза на ден, соодветно. Не е познат ефектот на хемодијализата врз изложеноста на дапаглифлозин. Ефектот на намалената ренална функција врз системската изложеност на дапаглифлозин бил проценет во фармакокинетски модел на популацијата. Во согласност со претходните резултати, AUC предвиден со овој модел бил повисок кај пациентите со хронична ренална болест отколку кај оние со нормална функција на бубрезите и не се разликувал значајно кај пациентите со хронична ренална болест со дијабетес тип 2 и оние без дијабетес.

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Кај пациенти со благо или умерено хепатално оштетување (Child-Pugh стадиум А и В), просечната C_{max} и AUC на дапаглифлозин биле до 12% и до 36% повисоки, соодветно, отколку кај соодветните здрави контролни испитаници. Овие разлики не се сметаат за клинички значајни. Кај пациенти со тешко хепатално оштетување (Child-Pugh стадиум С), просечната C_{max} на дапаглифлозин била за 40% повисока и AUC била за 67% повисока споредено со здравите контролни испитаници.

Постари лица (≥ 65 години)

Немало клинички значаен пораст на изложеноста поврзан само со возраста кај испитаниците до возраст од 70 години. И покрај тоа, кај постарите лица може да се очекува зголемена изложеност на лекот заради намалувањето на реналната функција асоцирано со возраста. Нема доволно податоци за да се донесат заклучоци за изложеноста на лекот кај пациенти на возраст > 70 години.

Педијатриска популација

Фармакокинетиката и фармакодинамиката (гликозурија) кај деца со дијабетес тип 2 на возраст од 10 до 17 години биле слични на оние забележани кај возрасни лица со дијабетес тип 2.

Пол

Проценето е дека просечната AUCss на дапаглифлозин кај жени е околу 22% повисока отколку кај мажи.

Расна припадност

Не биле забележани клинички значајни разлики во системската изложеност помеѓу припадници на белата раса, црната раса и азијатите.

Телесна тежина

Утврдено е дека изложеноста на дапаглифлозин се намалува со зголемување на телесната тежина. Заради тоа, изложеноста на лекот може да е малку повисока кај пациентите со мала телесна тежина, а малку пониска кај пациентите со голема телесна тежина. Овие разлики во изложеноста не се сметаат за клинички значајни.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Претклиничките податоци не укажуваат на посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните



студии за безбедносна фармакологија, токсичност по апликација на повторени дози, генотоксичност, канцерогеност и репродуктивна токсичност. Во двегодишните студии за канцерогеност, дапаглифлозин не предизвикал тумор ниту кај глущици ниту кај стаорци во ниту една од испитуваните дози.

Репродуктивна и развојна токсичност

Директната администрација на дапаглифлозин на младенчиња на стаорци кои неодамна прекинале да цицаат и индиректната изложеност во доцната бременост (временски периоди кои соодветствуваат на втори и трет триместар од бременоста во однос на реналното созревање кај луѓе) и за време на лактацијата биле поврзани со зголемена инциденца и/или сериозност на дилатацијата на реналниот пелвис и тубулите кај младенчињата.

Во студија за јувенилна токсичност со директна апликација на дапаглифлозин кај младенчиња на стаорци (од 21 до 90-тиот ден по породувањето) била забележана дилатацијата на реналниот пелвис и тубулите со сите применети дози; изложеноста на младенчињата при најниската аплицирана доза била ≥ 15 пати повисока од изложеноста при примена на максималната препорачана доза кај луѓето. Овие наоди биле асоцирани со дозно-зависно зголемување на тежината на бубрезите и макроскопско зголемување на бубрезите, забележано со сите испитани дози. Проширувањето на реналниот пелвис и тубулите забележано кај јувенилните стаорци не се повлекло целосно во период на опоравување од приближно еден месец.

Во посебна студија за пренаталниот и постнаталниот развој, стаорците го примале лекот од 6-тиот ден од бременоста до 21-от ден по раѓањето, додека младенчињата биле индиректно изложени на лекот во матката и за време на лактацијата. (За да се процени изложеноста на дапаглифлозин во млекото и кај младенчињата, беше спроведена сателитска студија.) била забележана зголемена инциденца или сериозност на дилатацијата на реналниот пелвис кај возрасните потомци од третираниите младенчиња, но само со највисоката испитана доза (изложеноста на дапаглифлозин кај мајките и кај младенчињата била 1415 и 137 пати, соодветно, повисока од изложеноста кај луѓето при апликација на максималната препорачана доза). Дополнителната развојна токсичност била ограничена на дозно-зависна редукција на телесната тежина на младенчињата и била забележана само при примена на дози ≥ 15 mg/kg/ден (изложеност на дапаглифлозин на младенчиња ≥ 29 пати повисока од изложеноста кај луѓето при апликација на максималната препорачана доза). Токсичност за мајката била забележана само со највисоката испитана доза и била ограничена на минливи редукции на телесната тежина и внесот на храна во таа доза. Нивото на изложеност при кое не се регистрираа несакани ефекти (англ. *no observed adverse effect level*, NOAEL) во однос на развојната токсичност, при најниската испитана доза, е поврзано со системска изложеност на мајката која е за околу 19 пати повисока од изложеноста кај луѓе при примена на максималната препорачана доза.

Во дополнителни студии за ембриофеталниот развој кај стаорци и зајаци, дапаглифлозин бил администриран во интервали што одговараат на главните периоди на органогенеза кај секој вид. Не е забележана токсичност за мајката или развој кај зајаци во ниту една од тестираните дози; највисоката тестирана доза беше поврзана со системска изложеност приближно 1191 пати поголема од максималната препорачана доза за луѓе. Кај стаорци, дапаглифлозин не бил ниту ембриолетален ниту тератоген при изложеност до 1441 пати поголема од максималната препорачана доза за луѓе.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

Микрокристална целулоза (E460i)
Лактоза
Кросповидон (E1202)
Силициум диоксид (E551)
Магнезиум стеарат (E470b)

Филм-обложување

Поливинил алкохол (E1203)
Титаниум диоксид (E171)
Макрогол 3350 (E1521)
Талк (E553b)
Жолт железен оксид (E172)



6.2 Инкопатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Не се потребни посебни услови за чување на лекот.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Alu/Alu блистер

Форксига 5 mg филм-обложени таблети

Пакување со 14, 28 и 98 филм-обложени таблети во неперфорирани календарски блистери.
Пакување со 30x1 и 90x1 филм-обложени таблети во перфорирани блистери со единечни дози

Форксига 10 mg филм-обложени таблети

Пакување со 14, 28 и 98 филм-обложени таблети во неперфорирани календарски блистери.
Пакување со 10x1, 30x1 и 90x1 филм-обложени таблети во перфорирани блистери со единечни дози

На пазарот може да не се достапни сите пакувања од лекот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Неупотребената количина од лекот/растворот или отпадниот материјал треба да се отстрани во согласност со важечките локални прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Амикус Фарма д.о.о.е.л
бул. Партизански Одреди бр. 62 ламела Ц, мезанин бр. 3, влез 1
1000 Скопје, Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Форксига 5 mg филм-обложени таблети x 28: 11-4144/1
Форксига 5 mg филм-обложени таблети x 30: 11-4145/1
Форксига 10 mg филм-обложени таблети x 28: 11-4146/1
Форксига 10 mg филм-обложени таблети x 28: 11-4143/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото одобрение: 05.04.2024
Датум на последната обнова на одобрението:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември 2024 г.

Детални информации за овој лек се достапни на веб страната на Европската Агенција за Лекови:
<http://www.ema.europa.eu>



