CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diaflix, 5 mg, tabletki powlekane
Diaflix, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Diaflix, 5 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg dapagliflozyny (*Dapagliflozinum*).

Diaflix, 10 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg dapagliflozyny (*Dapagliflozinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

Diaflix, 5 mg, tabletki powlekane
Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczoną cyfrą „5” po jednej stronie; o średnicy 6,1 mm.

Diaflix, 10 mg, tabletki powlekane
Żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczoną cyfrą „10” po jednej stronie; wymiary 11,1 mm x 6,4 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cukrzyca typu 2
Diaflix jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne
- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.

Wyniki badań dotyczące terapii skojarzonych, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzeń w obrębie układu sercowo-naczyniowego i nerek oraz analizowanych populacji, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Cukrzyca typu 2
Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.

W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodna sulfonylomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Specjalne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek.
Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 działanie dapagliflozyny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy jest słabsze, gdy szybkość przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate* (GFR) <45 ml/min. Działanie to jest znikome u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Dlatego, jeśli wartość GFR zmniejszy się do poziomu poniżej 45 ml/min, należy rozważyć dodatkowe leczenie zmniejszające stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2, jeśli konieczna jest dalsza kontrola glikemii (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa to 5 mg. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do 10 mg (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)
Nie zaleca się dostosowywania dawki leku na podstawie wieku pacjenta.

Dzieci i młodzież
Nie ma konieczności dostosowywania dawki w leczeniu cukrzycy typu 2 u dzieci w wieku 10 lat i starszych (patrz punkty 5.1 i 5.2). Brak dostępnych danych u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Sposób podawania

Diaflix należy przyjmować doustnie raz na dobę, o dowolnej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne
Dapagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 (patrz „Cukrzycowa kwasica ketonowa” w punkcie 4.4).

Zaburzenia czynności nerek
Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min.

Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do zmniejszania stężenia glukozy zależna jest od czynności nerek, dlatego u pacjentów z GFR <45 ml/min jest ona zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność produktu leczniczego jest znikoma (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2).

W jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną niewydolnością nerek GFR <60 ml/min) u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo.

Zaburzenia czynności wątroby
Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas badań klinicznych. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów i (lub) hipotensji
W związku z mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, co może skutkować nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego obserwowanym w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1). Wyraźniej obserwuje się to u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy w osoczu.

Należy zachować ostrożność u pacjentów u których obniżenie ciśnienia tętniczego indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjentów leczonych na nadciśnienie tętnicze, pacjentów z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku.

W przypadku wystąpienia współistniejących schorzeń mogących prowadzić do niedoboru płynów (takich jak choroby przewodu pokarmowego), zaleca się dokładne kontrolowanie poziomu płynów (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem wskaźnika hematokrytowego i stężenia elektrolitów). U pacjentów, u których wystąpi niedobór płynów, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie (patrz punkt 4.8).

Cukrzycowa kwasica ketonowa
U pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. *diabetes ketoacidosis*, DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl).

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykłe zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie dapagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie dapagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.

Zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej (DKA) może istnieć u pacjentów z niską rezerwą czynnościową komórek beta (np. u pacjentów z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub utajoną,

autoimmunologiczną cukrzycą dorosłych (ang. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) lub u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie), u pacjentów ze stanami, które prowadzą do ograniczenia spożywania pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, u pacjentów, u których zredukowano dawki insuliny, i u pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, operacji chirurgicznej lub nadużywania alkoholu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania inhibitorów SGLT2 u tych pacjentów.

Nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba, że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z użyciem dapagliflozyny, DKA zgłaszano z częstością występowania „Często". Dapagliflozyny nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)
W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2 (patrz punkt 4.8). Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Diaflix i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Zakażenia układu moczowego
Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.

Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat)
U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i może ono być większe u osób leczonych diuretykami.

U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. Ta grupa pacjentów może też przyjmować leki takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), które mogą wpływać na funkcjonowanie nerek. Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Niewydolność serca
Doświadczenia z dapagliflozyną u pacjentów z grupy IV według NYHA są ograniczone.

Kardiomiopatia w przebiegu chorób naciekowych
Pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu chorób naciekowych nie byli badani.

Przewlekła choroba nerek
Brak doświadczenia ze stosowaniem dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek u pacjentów bez cukrzycy, u których nie występuje albuminuria. Pacjenci z albuminurią mogą odnieść większe korzyści z leczenia dapagliflozyną.

Zwiększony hematokryt
Podczas stosowania dapagliflozyny obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu (patrz punkt 4.8). Pacjentów ze zwiększoną wartością hematokrytu należy obserwować i badać czy nie występuje u nich choroba hematologiczna.

Amputacje w obrębie kończyn dolnych
W długoterminowych badaniach klinicznych z cukrzycą typu 2 z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków". Istotna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Badanie moczu
Wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę, ze względu na mechanizm działania tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne
Dapagliflozyna może zwiększyć działanie moczopędne tiazydów i diuretyków pętlowych i może zwiększyć ryzyko odwodnienia i hipotensji (patrz punkt 4.4).

Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny
Insulina i substancje zwiększające jej wydzielanie, takie jak pochodne sulfonylomocznika, powodują hipoglikemię. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z insuliną i substancjami zwiększającymi wydzielanie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2 może być konieczne zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne
Metabolizm dapagliflozyny zachodzi głównie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym z udziałem UDP–glukuronosyltransferazy 1A9 (UGT1A9).

Badania *in vitro* wykazały, iż dapagliflozyna ani nie hamuje działania cytochromu P450(CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani nie pobudza działania CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4. Dlatego też nie oczekuje się, aby dapagliflozyna zmieniała klirens metaboliczny stosowanych jednocześnie leków metabolizowanych przez powyższe enzymy.

Wpływ innych produktów leczniczych na dapagliflozynę
Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie jest zmieniona przez metforminę, pioglitazon, sytagliptynę, glimepiryd, woglibozę, hydrochorotiazyd, bumetanid, walsartan lub symwastatynę.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (induktor wielu transporterów i enzymów metabolizujących leki) obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się, aby stosowanie dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitalem) miało znaczenie kliniczne.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z kwasem mefenamowym (inhibitorem UGT1A9) obserwowano 55% zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na dobowe wydalanie glukozy z moczem. Nie zaleca się zmiany dawkowania.

Wpływ dapagliflozyny na inne produkty lecznicze
Dapagliflozyna może zwiększać wydalanie litu przez nerki i stężenie litu we krwi może ulec zmniejszeniu. Po rozpoczęciu stosowania dapagliflozyny i po zmianach dawki należy częściej sprawdzać stężenie litu w surowicy. Należy skierować pacjenta do lekarza przepisującego lit, aby monitorować stężenie litu w surowicy.

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki metforminy, pioglitazonu, sytagliptyny, glimepirydu, hydrochlorotiazydu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwzakrzepowego warfaryny, co zbadano za pomocą INR. Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce 20 mg i symwastatyny (substrat CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC aktywnej postaci symwastatyny (kwasu). Zwiększenie ekspozycji symwastatyny i aktywnej postaci symwastatyny (kwasu) nie jest rozpatrywane jako znaczące klinicznie.

Wpływ na oznaczenie 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)
Monitorowanie kontroli glikemii z wykorzystaniem oznaczenia 1,5-AG nie jest zalecane, ponieważ wyniki oznaczenia 1,5-AG nie są wiarygodne w ocenie kontroli glikemii pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Należy stosować alternatywne metody monitorowania kontroli glikemii.

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzano jedynie wśród dorosłych pacjentów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak jest danych dotyczących stosowania dapagliflozyny u kobiet w ciąży. Badania na szczurach wykazały toksyczny wpływ na rozwijające się nerki w okresie odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi (patrz punkt 5.3). Dlatego też, nie należy stosować dapagliflozyny w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy dapagliflozyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych na zwierzętach wykazały, że dapagliflozyna i jej metabolity przenikają do mleka, jak również, że wywiera wpływ na karmione potomstwo, związany z właściwościami farmakologicznymi substancji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować dapagliflozyny w okresie karmienia piersią.

Płodność
Nie badano wpływu dapagliflozyny na płodność u ludzi. Nie wykazano wpływu na płodność u samic i samców szczurów z zastosowaniem różnych badanych dawek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Diaflix nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Cukrzyca typu 2
W badaniach klinicznych w cukrzycy typu 2 ponad 15 000 pacjentów otrzymywało leczenie dapagliflozyną.

Pierwszą ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji przeprowadzono we wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 13 krótkotrwałych (maksymalnie 24 tygodniowych) badań klinicznych kontrolowanych placebo, z udziałem 2360 ochotników leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz 2295 otrzymujących placebo.

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną w cukrzycy typu 2 (badanie DECLARE, patrz punkt 5.1) 8 574 pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 8 569 pacjentów otrzymywało placebo; mediana czasu ekspozycji wyniosła 48 miesięcy. Łącznie ekspozycja na dapagliflozynę wyniosła 30 623 pacjento-lat.
Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej w badaniach klinicznych były zakażenia narządów płciowych.

Niewydolność serca
W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF) 2 368 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 368 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 18 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2. W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory >40% (badanie DELIVER) 3 126 pacjentów leczono dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 3 127 pacjentów otrzymywało placebo z medianą czasu ekspozycji wynoszącą 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała pacjentów z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z eGFR ≥25 ml/min/1,73 m^2.

Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

Przewlekła choroba nerek
W badaniu skutków leczenia dapagliflozyną na nerki u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (badanie DAPA-CKD) 2 149 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 149 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy, z eGFR ≥25 do ≤75 ml/min/1,73 m^2 oraz z albuminurią (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu [ang. *urine albumin creatinine ratio*, UACR] ≥200 i ≤5 000 mg/g). Leczenie było kontynuowane, jeśli wartość eGFR zmniejszyła się do poziomu poniżej 25 ml/min/1,73 m^2.

Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z nich nie było zależne od dawki.
Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo[a] i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często[*]**	**Niezbyt często[**]**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych[*,b,c] zakażenia układu moczowego[*,b,d]	zakażenia grzybicze[**]		martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)[b,i]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU (pochodną sulfonylomocznika) lub insuliną)[b]		niedobór płynów[b,e] wzmożone pragnienie[**]	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2)[b i k]	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia[**] suchość w jamie ustnej[**]		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka[j]			obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców[*]			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		dysuria wielomocz[*,f]	nykturia[**]		cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy[**] świąd narządów płciowych[**]		
Badania diagnostyczne		zwiększony hematokryt[g] obniżenie nerkowego	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas		

		klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego[b] dyslipidemia[h]	leczenia początkowego[**,b] zwiększenie stężenia mocznika we krwi[**] zmniejszenie masy ciała[**]		

[a] Tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkotrwałe) bez względu na ochronę glikemiczną.
[b] Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji.
[c] Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołędzi prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.
[d] Infekcja dróg moczowych dotyczy następujących określeń, wyszczególnionych według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.
[e] Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie tętnicze.
[f] Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.
[g] Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej.
[h] Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%.
[i] Patrz punkt 4.4
[j] Działanie niepożądane stwierdzono po wprowadzeniu do obrotu. Wysypka obejmuje następujące zalecane terminy, wymienione w kolejności częstości występowania w badaniach klinicznych: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa. W badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem oraz kontrolowanych placebo (dapagliflozyna, n = 5936; cała grupa kontrolna, n = 3403) częstość występowania wysypki była podobna w przypadku dapagliflozyny (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%).
[k] Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DECLARE). Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym.
[*] Zgłaszano u ≥2% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i ≥1% częściej i co najmniej 3 ochotników więcej niż w grupie placebo.
[**] Zgłaszano przez badaczy jako możliwie mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u ≥0,2% ochotników i o ≥1% częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych
W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% ochotników stosujących

dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% ochotników stosujących placebo. Większość zakażeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi zakażeń narządów płciowych była niewielka: po 2 pacjentów w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo.

W badaniu DAPA-HF żaden pacjent nie zgłaszał ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących zakażeń narządów płciowych w grupie leczonej dapagliflozyną i jeden pacjent zgłaszał takie zdarzenia w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną było 7 (0,3%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażeń narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego pacjenta. W badaniu DELIVER po jednym (<0,1%) pacjencie z każdej grupy terapeutycznej zgłosiło ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci zakażenia narządów płciowych. U 3 pacjentów (0,1%) wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych w grupie leczonej dapagliflozyną, a w grupie otrzymującej placebo nie było takich pacjentów.

W badaniu DAPA-CKD u 3 (0,1%) pacjentów stwierdzono ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące zakażenia narządów płciowych w grupie otrzymującej dapagliflozynę i żadnego takiego zdarzenia w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 3 (0,1%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego przypadku. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące zakażenia narządów płciowych lub zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych nie były zgłaszane u żadnego pacjenta bez cukrzycy.

Jednocześnie z zakażeniami narządów płciowych notowano przypadki stulejki lub stulejki nabytej, przy czym w niektórych przypadkach konieczne było obrzezanie.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)
Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia zgorzeli Fourniera u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2, w tym dapagliflozynę (patrz punkt 4.4).

W badaniu DECLARE z udziałem 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 i średnim czasem ekspozycji wynoszącym 48 miesięcy zgłoszono w sumie 6 przypadków zgorzeli Fourniera, jeden w grupie leczonej dapagliflozyną i 5 w grupie placebo.

Hipoglikemia
Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w badaniach klinicznych z cukrzycą.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sytagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna (<5%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych zdarzenia ciężkiej hipoglikemii występowały niezbyt często, a częstość ta była porównywalna we wszystkich grupach leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodną sulfonylomocznika lub insulinę (patrz punkt 4.5).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, w tygodniach 24 i 48, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6,0% i odpowiednio 7,9%), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1% i odpowiednio 2,1%).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, w 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia ciężkiej hipoglikemii odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. W 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii odpowiednio u 40,3% i 53,1% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 34,0% i 41,6% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

W badaniu, w którym stosowano dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika przez okres do 24 tygodni nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii. Lekką hipoglikemię stwierdzono u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika oraz u 3,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo łącznie z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika.

W badaniu DECLARE nie obserwowano zwiększonego ryzyka ciężkiej hipoglikemii pod wpływem leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo. Zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 58 (0,7%) pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz 83 (1,0%) pacjentów leczonych placebo.

W badaniu DAPA-HF zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłaszano u 4 (0,2%) pacjentów zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DELIVER, zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 6 (0,2%) pacjentów z grupy leczonej dapagliflozyną i u 7 (0,2%) pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Zdarzenia poważnej hipoglikemii były obserwowane wyłącznie u pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniu DAPA-CKD zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 14 (0,7%) pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę i u 28 (1,3%) pacjentów z grupy placebo; zdarzenia te były obserwowane tylko u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Niedobór płynów
W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u <0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo (patrz punkt 4.4).

W badaniu DECLARE liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów była wyważona pomiędzy grupami terapeutycznymi: 213 (2,5%) oraz 207 (2,4%) odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane u 81 (0,9%) i 70 (0,8%) pacjentów odpowiednio z grupy leczonej dapagliflozyną i placebo. Zdarzenia były na ogół wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, stosowanie leków moczopędnych, ciśnienie krwi oraz stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I)/antagonistów receptora angiotensyny II typu 1 (ARB). U pacjentów z wyjściową wartością eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 odnotowano 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych sugerujących niedobór płynów w grupie leczonej dapagliflozyną oraz 13 zdarzeń w grupie placebo.

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 170 (7,2%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 153 (6,5%) w grupie otrzymującej placebo. Mniej pacjentów z ciężkimi objawami sugerującymi niedobór płynów było w grupie leczonej dapagliflozyną (23 [1,0%]) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (38 [1,6%]). Wyniki były podobne niezależnie od obecności

cukrzycy przed rozpoczęciem badania i wyjściowej wartości eGFR. W badaniu DELIVER liczba pacjentów z ciężkimi objawami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 35 (1,1%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 31 (1,0%) w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu DAPA-CKD liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 120 (5,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 84 (3,9%) w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 16 (0,7%) pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane z objawami sugerującymi niedobór płynów, a w grupie placebo zdarzenia te wystąpiły u 15 (0,7%) pacjentów.

Cukrzycowa kwasica ketonowa w cukrzycy typu 2
W badaniu DECLARE, przy medianie czasu ekspozycji wynoszącej 48 miesięcy zdarzenia DKA (ang. *diabetes ketoacidosis*, DKA) były zgłaszane u 27 pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz u 12 pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Występowanie zdarzeń było rozłożone równomiernie w całym okresie badania. Spośród 27 pacjentów ze zdarzeniami DKA w grupie leczonej dapagliflozyną 22 jednocześnie otrzymywało leczenie insuliną w chwili wystąpienia zdarzenia. Czynniki wywołujące DKA były zgodne z przewidywaniami dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 (patrz punkt 4.4).

W badaniu DAPA-HF zdarzenia DKA zgłaszano u 3 pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupie leczonej dapagliflozyną i u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo. W badaniu DELIVER zdarzenia DKA zgłaszano u 2 pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupie leczonej dapagliflozyną i u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo.

W badaniu DAPA-CKD u żadnego pacjenta z grupy leczonej dapagliflozyną nie zgłoszono zdarzeń DKA, a w grupie otrzymującej placebo zdarzenia te zgłoszono u 2 pacjentów z cukrzycą typu 2.

Zakażenia układu moczowego
W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,7% vs. 3,5%; patrz punkt 4.4). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a ochotnicy zareagowali na standardowe leczenie. Zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a ochotnicy z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE ciężkie zdarzenia zakażeń układu moczowego były zgłaszane rzadziej po zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo, odpowiednio 79 (0,9%) zdarzeń w porównaniu z 109 (1,3%) zdarzeniami.

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami zakażeń układu moczowego wyniosła 14 (0,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 17 (0,7%) w grupie otrzymującej placebo. W każdej z grup – grupie leczonej dapagliflozyną i otrzymującej placebo - było 5 (0,2%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażenia układu moczowego.
W badaniu DELIVER liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami zakażeń układu moczowego wyniosła 41 (1,3%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 37 (1,2%) w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną było 13 (0,4%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażenia układu moczowego, a w grupie otrzymującej placebo było 9 (0,3%) takich pacjentów.

W badaniu DAPA-CKD liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi zakażeń układu moczowego wyniosła 29 (1,3%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 18 (0,8%) w grupie placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 8 (0,4%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażeń układu moczowego, a w grupie placebo były 3 (0,1%) takie przypadki. Liczba pacjentów bez cukrzycy zgłaszających ciężkie zdarzenia niepożądane zakażeń układu

moczowego lub zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażeń układu moczowego była podobna w grupach terapeutycznych (6 [0,9%] w por. z 4 [0,6%] dla ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz 1 [0,1%] w porównaniu z 0 zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo).

Wzrost wartości kreatyniny
Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR ≥30 i <60 ml/min/1,73 m^2 (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo).

Dalsza ocena pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami wykazała, że u większości doszło do zmiany wartości kreatyniny w surowicy ≤44 mikromole/l (≤0,5 mg/dl) w stosunku do wartości początkowych. W trakcie kontynuowania terapii obserwowany wzrost kreatyniny był generalnie przemijający bądź odwracalny w przypadku zaprzestania leczenia.

W badaniu DECLARE, obejmującym pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m^2), eGFR zmniejszał się z czasem w obu grupach terapeutycznych. Po upływie 1 roku średnia wartość eGFR była nieco mniejsza, a po 4 latach średnia wartość eGFR była nieco większa w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z grupą placebo.

W badaniach DAPA-HF i DELIVER wartość eGFR zmniejszyła się z czasem zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DAPA-HF początkowe zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło -4,3 ml/min/1,73 m^2 w grupie leczonej dapagliflozyną i -1,1 ml/min/1,73 m^2 w grupie otrzymującej placebo. Po 20 miesiącach zmiana eGFR względem wartości wyjściowych była podobna w grupach terapeutycznych: -5,3 ml/min/1,73 m^2 w grupie leczonej dapagliflozyną i -4,5 ml/min/1,73 m^2 w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DELIVER zmniejszenie średniej eGFR po jednym miesiącu wyniosło -3,7 ml/min/1,73 m^2 w grupie leczonej dapagliflozyną i -0,4 ml/min/1,73 m^2 w grupie otrzymującej placebo. Po 24 miesiącach zmiana eGFR względem wartości początkowych była podobna w obu grupach terapeutycznych: -4,2 ml/min/1,73 m^2 w grupie leczonej dapagliflozyną i -3,2 ml/min/1,73 m^2 w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu DAPA-CKD wartość eGFR zmniejszyła się z czasem zarówno w grupie otrzymującej dapagliflozynę, jak i w grupie placebo. Początkowe (dzień 14.) zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło -4,0 ml/min/1,73 m^2 w grupie otrzymującej dapagliflozynę i -0,8 ml/min/1,73 m^2 w grupie otrzymującej placebo. Po 28 miesiącach zmiana w eGFR względem wartości wyjściowych wyniosła -7,4 ml/min/1,73 m^2 w grupie otrzymującej dapagliflozynę i -8,6 ml/min/1,73 m^2 w grupie placebo.

Dzieci i młodzież
Profil bezpieczeństwa dapagliflozyny obserwowany w badaniu klinicznym u dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2 (patrz punkt 5.1) był podobny do profilu obserwowanego w badaniach z udziałem dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych

Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50 krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub nierównowagi elektrolitowej, jak również klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT. Częstość występowania hipoglikemii była taka sama, jak w grupie placebo. W badaniach klinicznych, w których stosowano dawki do 100 mg (10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) raz na dobę przez okres 2 tygodni u zdrowych ochotników i ochotników z cukrzycą typu 2, częstość występowania hipoglikemii była nieznacznie większa niż w grupie placebo i nie była zależna od dawki. Odsetek działań niepożądanych, w tym odwodnienie lub hipotensja, był taki sam jak w grupie stosującej placebo. Nie obserwowano również klinicznie znaczących, zależnych od dawki zmian w wynikach badań laboratoryjnych, w tym stężenie elektrolitów i biomarkerów czynności nerek.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe leczenie podtrzymujące zgodne ze stanem klinicznym pacjenta. Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), kod ATC: A10BK01

Mechanizm działania
Dapagliflozyna jest bardzo silnym (Ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2.

Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanaliku nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrzkłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i czynność rozkurczową oraz zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce i nerki nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i nie ogranicza się do pacjentów z cukrzycą, co wykazano w badaniach DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała.

Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie

glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).

SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest >1 400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.

Działanie farmakodynamiczne
U zdrowych ochotników, jak i u osób z cukrzycą typu 2 obserwowano zwiększenie ilości glukozy wydalanej z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny. Około 70 gramów glukozy na dobę (co odpowiada 280 kcal na dobę) było wydalane z moczem po stosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg na dobę u ochotników z cukrzycą typu 2 przez okres 12 tygodni. Długotrwałe wydalanie glukozy z moczem obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg na dobę przez okres do 2 lat.

Wydalanie glukozy z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny skutkowało również osmozą diuretyczną i zwiększeniem objętości moczu u ochotników z cukrzycą typu 2. Zwiększenie objętości moczu u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg utrzymywało się do 12 tygodni, a objętość wynosiła w przybliżeniu 375 ml na dobę. Zwiększenie objętości moczu związane było z małym i przemijającym zwiększeniem wydalania sodu z moczem, które natomiast nie było związane ze zmianą stężenia jonów sodu w surowicy.

Również wydalanie kwasu moczowego z moczem uległo przemijającemu zwiększeniu (3-7 dni) i było związane z przedłużonym obniżeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy. W 24 tygodniu zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosiło od -48,3 do -18,3 mikromola na litr (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Cukrzyca typu 2

Poprawa kontroli glikemii, jak i zmniejszenie powikłań oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i nerkowych są integralną częścią leczenia cukrzycy typu 2.

W czternastu podwójnie zaślepionych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny w odniesieniu do glikemii brało udział 7056 dorosłych uczestników z cukrzycą typu 2; 4737 osób leczono dapagliflozyną. Dwanaście badań obejmowało czas leczenia wynoszący 24 tygodnie, 8 badań przedłużono o okres od 24 do 80 tygodni (całkowity czas trwania badania wynosił do 104 tygodni), jedno badanie obejmowało czas leczenia wynoszący 28 tygodni, a jedno badanie trwało 52 tygodnie i zostało przedłużone o 52 i 104 tygodnie (całkowity czas trwania badania to 208 tygodni). Średni czas trwania cukrzycy u ochotników wynosił od 1,4 do 16,9 lat. U 50% występowały łagodne zaburzenia czynności nerek, a u 11% umiarkowane. 51% uczestników to mężczyźni, 84% było rasy białej, 8% to Azjaci, 4% to przedstawiciele rasy czarnej, a 4% to przedstawiciele innych grup rasowych. U 81% uczestników indeks masy ciała (BMI) wynosił ≥27. Ponadto, przeprowadzono dwa 12-tygodniowe badania z grupą kontrolną placebo u pacjentów z nieodpowiednio wyrównaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym.

Przeprowadzono badanie skutków leczenia na układ sercowo-naczyniowy (badanie DECLARE) z zastosowaniem dapagliflozyny w dawce 10 mg w por. z placebo, z udziałem 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 z ustalonym rozpoznaniem choroby sercowo-naczyniowej lub bez takiego rozpoznania, w celu oceny wpływu leczenia na zdarzenia sercowo-naczyniowe i zdarzenia dotyczące nerek.

Kontrola glikemiczna

Monoterapia

Aby ocenić bezpieczeństwo i skuteczność stosowania dapagliflozyny w monoterapii u pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 przeprowadzono podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne trwające 24 tygodnie (z dodatkowym okresem wydłużenia czasu trwania badania). Zastosowanie dapagliflozyny raz na dobę powodowało znaczące klinicznie ($p < 0,0001$) zmniejszenie wartości HbA1c w porównaniu do placebo (Tabela 2).

W wydłużonym okresie badania, zmniejszenie wartości HbA1c utrzymywało się przez okres do 102 tygodnia (-0,61% i -0,17% dostosowanych średnich odchyleń od wartości wyjściowych odpowiednio dla dapagliflozyny w dawce 10 mg i placebo).

Tabela 2. Wyniki w 24 tygodniu (LOCF[a]) kontrolowanego placebo badania klinicznego dotyczącego stosowania dapagliflozyny w monoterapii

	Monoterapia	
	Dapagliflozyna 10 mg	**Placebo**
N [b]	70	75
Wartości wyjściowe (mediana) HbA1c (%)	8,01	7,79
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-0,89	-0,23
Odchylenia ze stosowania placebo[c]	-0,66[*]	
(95% CI)	(-0,96, -0,36)	
Ochotnicy (%) osiągający: HbA1c <7%		
Skorygowany dla wartości wyjściowych	50,8[§]	31,6
Masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe (mediana)	94,13	88,77
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-3,16	-2,19
Odchylenia ze stosowania placebo	-0,97	
(95% CI)	(-2,20, 0,25)	

[a] LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed podjęciem leczenia)

[b] wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę produktu leczniczego w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym

[c] średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych

[*] wartości $p<0,0001$ vs. placebo

§ nie oceniano statystycznego znaczenia jako wyniku badania sekwencyjnego drugorzędnych punktów końcowych.

Leczenie uzupełniające w terapii skojarzonej

W 52 tygodniowym aktywnie kontrolowanym badaniu równoważności (z przedłużeniem badania o 52 i 104 tygodnie), stosowanie dapagliflozyny oceniano jako terapię dodaną do leczenia metforminą w porównaniu z pochodnymi sulfonylomocznika (glipizyd) dodanym do terapii metforminą u pacjentów z niewłaściwą kontrolą glikemiczną (HbA1c >6,5% i ≤10%). Wyniki wykazały jednakowe zmniejszenie wartości HbA1c od wartości wyjściowych do 52 tygodnia, w porównaniu z glipizydem, zatem równoważność została wykazana (Tabela 3). W 104 tygodniu, dostosowane średnie odchylenia od wartości wyjściowych HbA1c wynosiły -0,32% dla dapagliflozyny i -0,14% dla glipizydu. W 208 tygodniu, dostosowane średnie odchylenia od wartości wyjściowych HbA1c wynosiły -0,10% dla

dapagliflozyny i 0,20% dla glipizydu. W 52, 104 i 208 tygodniu przynajmniej jeden przypadek hipoglikemii obserwowano u znacząco mniejszego odsetka ochotników w grupie leczonej dapagliflozyną (odpowiednio 3,5%, 4,3% i 5,0%) w porównaniu z grupą leczoną glipizydem (odpowiednio 40,8%, 47,0% i 50,0%). Odsetek pacjentów pozostałych w badaniu w tygodniu 104 i 208 wyniósł 56,2% i 39,7% w grupie przyjmującej dapagliflozynę i 50,0% oraz 34,6%w grupie przyjmującej glipizyd.

Tabela 3. Wyniki w 52 tygodniu (LOCF[a]) aktywnie kontrolowanego badania porównującego dapagliflozynę do glipizydu w terapii dodanej do metforminy

Parametr	Dapagliflozyna + metformina	Glipizyd + metformina
N [b]	400	401
HbA1c (%)		
Wartości wyjściowe (mediana)	7,69	7,74
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-0,52	-0,52
Różnica względem stosowania glipizydu + metforminy[c] (95% CI)	0,00[d] (-0,11, 0,11)	
Masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe (mediana)	88,44	87,60
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-3,22	1,44
Różnica względem stosowania glipizydu + metforminy[c] (95% CI)	-4,65[*] (-5,14, -4,17)	

[a] LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji
[b] ochotnicy randomizowani i leczeni z wartościami wyjściowymi i przynajmniej jednym badaniem oceny skuteczności po rozpoczęciu leczenia
[c] średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych d równoważność do glipizydu + metformina
[*] wartości p<0,0001

Dapagliflozyna dodana do terapii metforminą, glimepirydem, metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika, sytagliptyną (z metforminą lub bez niej) lub insuliną powodowała statystycznie znaczące zmniejszenie wartości HbA1c po 24 tygodniach, w porównaniu z placebo (p<0,0001; Tabela 4, 5 oraz 6).

Zmniejszenie wartości HbA1c obserwowane w 24 tygodniu utrzymywało się w 2 badaniach dotyczących terapii dodanej (glimepiryd i insulina) w 48 tygodniu (glimepiryd) oraz do 104 tygodnia (insulina). W 48 tygodniu terapii w skojarzeniu z sytagliptyną (z metforminą lub bez niej), średnia skorygowana zmiana w stosunku do wartości wyjściowych dla 10 mg dapagliflozyny i placebo wynosiła odpowiednio -0,30% i 0,38%. W badaniu dotyczącym terapii dodanej do metforminy, zmniejszenie wartości HbA1c utrzymywało się do 102 tygodnia obserwacji (-0,78% i 0,02% skorygowanej średniej zmiany od wartości wyjściowych odpowiednio dla 10 mg i placebo). W 104 tygodniu terapii insuliną (z doustnym lekiem zmniejszającym stężenie glukozy lub bez niego), zmniejszenie wartości HbA1c wyniosło odpowiednio -0,71% i -0,06% dostosowanego średniego odchylenia od wartości wyjściowych dla 10 mg dapagliflozyny i placebo. W 48 i 104 tygodniu, dawka insuliny pozostawała stała, średnio 76 j.m. na dobę, w porównaniu do wartości wyjściowych u pacjentów przyjmujących 10 mg dapagliflozyny. W grupie przyjmującej placebo zaobserwowano niewielki wzrost zapotrzebowania o 10,5 j.m. na dobę i 18,3 j.m. na dobę od wartości wyjściowej (średnia dobowa dawka 84 i 92 j.m.) odpowiednio w tygodniu 48 i 104. Odsetek pacjentów pozostałych w badaniu w tygodniu 104 wyniósł 72,4% w grupie przyjmującej 10 mg dapagliflozyny i 54,8% w grupie przyjmującej placebo.

Tabela 4. Wyniki 24 tygodniowych (LOCF[a]) kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy lub sytagliptyny (z metforminą lub bez niej)

	Terapia dodana			
	Metformina[1]		DPP-4 inhibitor (sytagliptyna[2]) ± metformina[1]	
	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo
N [b]	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Wartości wyjściowe (mediana)	7,92	8,11	7,90	7,97
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Różnica względem stosowania placebo[c]	-0,54*		-0,48*	
(95% CI)	(-0,74, -0,34)		(-0,62, -0,34)	
Ochotnicy (%) osiągający: HbA1c <7%				
Skorygowany dla wartości wyjściowych	40,6**	25,9		
Masa ciała (kg)				
Wartości wyjściowe (mediana)	86,28	87,74	91,02	89,23
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Różnica względem stosowania placebo[c]	-1,97*		-1,89*	
(95% CI)	(-2,63, -1,31)		(-2,37, -1,40)	

[1] Metformina ≥1500 mg na dobę
[2] Sytagliptyna 100 mg na dobę
[a] LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed podjęciem leczenia)
[b] wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym
[c] średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych
*wartości p<0,0001 vs. placebo+doustne leki obniżające stężenia glukozy
**wartości p<0,05 vs. placebo+doustne leki obniżające stężenia glukozy

Tabela 5. Wyniki 24 tygodniowych kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej do pochodnej sulfonylomocznika (glimepirydu) lub metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika

	Terapia dodana			
	Pochodna sulfonylomocznika (glimepiryd[1])		Pochodna sulfonylomocznika + metformina[2]	
	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo
N[a]	151	145	108	108
HbA1c (%)[b]				
Wartość wyjściowa (średnia)	8,07	8,15	8,08	8,24

Zmiana względem wartości wyjściowej[c]	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Różnica względem placebo[c]	-0,68*		-0,69*	
(95% CI)	(-0,86, -0,51)		(-0,89, -0,49)	
Odsetek ochotników osiągających: HbA1c <7% (LOCF)[d]				
Skorygowany względem wartości wyjściowej	31,7**	13,0	31,8*	11,1
Masa ciała (kg) (LOCF)[d]				
Wartość wyjściowa (średnia)	80,56	80,94	88,57	90,07
Zmiana względem wartości wyjściowej[c]	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Różnica względem placebo[c]	-1,54*		-2,07*	
(95% CI)	(-2,17, -0,92)		(-2,79, -1,35)	

[1] Glimepiryd 4 mg na dobę;
[2] Metformina (w postaci o uwalnianiu natychmiastowym lub przedłużonym) ≥1500 mg na dobę plus maksymalna tolerowana dawka, która musiała wynosić co najmniej połowę maksymalnej dawki dozwolonej pochodnej sulfonylomocznika przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania.
[a] Pacjenci zrandomizowani i leczeni, u których wykonano pomiar wartości wyjściowych oraz co najmniej 1 pomiar skuteczności po pomiarze wyjściowym.
[b] Kolumny 1 i 2, wartości HbA1c analizowane przy użyciu metody LOCF (patrz przypis d poniżej); kolumny 3 i 4, wartości HbA1c analizowane przy użyciu metody longitudinal repeated measures analysis (LRM) (patrz przypis e poniżej)
[c] Wartości średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów skorygowanych względem wartości wyjściowych
[d] LOCF: Metoda analizy z przeniesieniem naprzód wyniku ostatniej obserwacji (przed zastosowaniem doraźnego leku ratunkowego u pacjentów, u których go zastosowano) (ang. *Last observation (prior to rescue for rescued subjects) carried forward*)
[e] LRM: Longitudinal repeated measures analysis = analiza obserwacyjnych pomiarów powtarzanych
[*] p<0,0001 względem placebo z doustnym lekami przeciwhiperglikemicznymi

Tabela 6. Wyniki w 24 tygodniu (LOCF[a]) kontrolowanego placebo badania klinicznego dotyczącego stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną (samą lub z innymi doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy)

Parametr	**Dapagliflozyna 10 mg + insulina[1] ± doustne leki obniżające stężenie glukozy[2]**	**Placebo + insulina[1] ± doustne leki obniżające stężenie glukozy[2]**
N[b]	194	193
HbA1c (%)		
Wartości wyjściowe (mediana)	8,58	8,46
Zmiana względem wartości wyjściowych[c]	-0,90	-0,30
Różnica względem stosowania placebo[c]	-0,60*	
(95% CI)	(-0,74, -0,45)	
Masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe (mediana)	94,63	94,21
Zmiana względem wartości wyjściowych[c]	-1,67	0,02

Różnica względem stosowania placebo[c] (95% CI)	-1,68[*] (-2,19, -1,18)	
Średnia dobowa dawka insuliny (IU)[1]		
Wartości wyjściowe (średnia)[1]	77,96	73,96
Zmiana względem wartości wyjściowych[c]	-1,16	5,08
Różnica względem stosowania placebo[c] (95% CI)	-6,23[*] (-8,84, -3,63)	
Ochotnicy, u których średnia dobowa dawka insuliny zmniejszyła się o co najmniej 10% (%)	19,7[**]	11,0

[a] LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed lub w momencie pierwszego dostosowywania dawki insuliny, jeśli konieczne)
[b] wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym c średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych i obecności doustnych leków obniżających stężenie glukozy
[*]wartości p<0,0001 vs. placebo+insulina±doustne leki obniżające stężenia glukozy
[**]wartości p<0,05 vs. placebo+insulina±doustne leki obniżające stężenia glukozy
[1] dostosowanie dawki insuliny (w tym krótko działająca, pośrednia i podstawowa insulina) było dozwolone tylko, jeśli ochotnicy spełnili określone wcześniej kryteria FPG.
[2] 50% ochotników stosowało insulinę w monoterapii jako terapii podstawowej; 50% stosowało 1 lub 2 doustne leki obniżające stężenie glukozy oprócz insuliny: z tej ostatniej grupy, 80% stosowało metforminę samą, 12% metforminę i pochodną sulfonylomocznika, a reszta inne leki doustne obniżające stężenie glukozy.

Skojarzenie z metforminą u pacjentów u których poprzednio nie stosowano farmakoterapii
W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny (5 mg lub 10 mg) w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do leczenia pojedynczymi lekami przeprowadzono dwa trwające 24 tygodnie aktywnie kontrolowane badania, w których uczestniczyło łącznie 1 236 pacjentów poprzednio nie stosujących farmakoterapii, z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 (HbA1c ≥7,5% i ≤12%).

Leczenie dapagliflozyną w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą (do 2000 mg na dobę) przyniosło znaczną poprawę wartości HbA1c w porównaniu do zastosowania pojedynczych substancji (Tabela 7) i doprowadziło do większych redukcji stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) (w porównaniu do zastosowania pojedynczych substancji) i masy ciała (w porównaniu do metforminy).

Tabela 7. Wyniki 24 tygodniowego (LOCF[a]) aktywnie kontrolowanego badania z zastosowaniem dapagliflozyny i metforminy w terapii skojarzonej u pacjentów nie stosujących poprzednio farmakoterapii

Parametr	**Dapagliflozyna 10 mg + metformina**	**Dapagliflozyna 10 mg**	**Metformina**
N [b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	9,10	9,03	9,03
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-1,98	-1,45	-1,44
Różnica względem dapagliflozyny[c] (95% CI)	-0,53[*] (-0,74, -0,32)		
Różnica względem metforminy[c] (95% CI)	-0,54[*] (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

[a] LOCF: wynik ostatniej obserwacji/pomiaru (u pacjentów, którzy otrzymali lek doraźny sprzed zastosowania leku doraźnego) przeniesiony naprzód.
[b] Wszyscy randomizowani uczestnicy badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę podwójnie zaślepionego badanego produktu leczniczego podczas krótkotrwałego podwójnie zaślepionego okresu leczenia.
[c] Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana względem wartości początkowych.
[*] wartość p<0,0001.

Leczenie skojarzone z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu
W 28 tygodniowym podwójnie zaślepionym, aktywnie kontrolowanym badaniu porównano zastosowanie dapagliflozyny z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu (agonista receptora GLP-1) do zastosowania samej dapagliflozyny i samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u osób z niewłaściwą kontrolą glikemiczną podczas terapii metforminą (HbA1c ≥8% i ≤12%). We wszystkich grupach poddanych leczeniu zaobserwowano zmniejszenie stężenia HbA1c w porównaniu do wartości wyjściowej. Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało większą redukcję stężenia HbA1c od wartości wyjściowych w porównaniu z samą dapagliflozyną i samym eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu (Tabela 8).

Tabela 8. Wyniki 28-tygodniowego badania mającego na celu porównanie skutków dodania dapagliflozyny i eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do leczenia metforminą z dodaniem samej dapagliflozyny lub samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do leczenia metforminą (analiza zgodna z intencją leczenia)

Parametr	Dapagliflozyna 10 mg QD + eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW	Dapagliflozyna 10 mg QD + placebo QW	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	9,29	9,25	9,26
Zmiany od wartości wyjściowych[a]	-1,98	-1,39	-1,60
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym produktem leczniczym (95% CI)		-0,59[*] (-0,84, -0,34)	-0,38[**] (-0,63, -0,13)
Uczestnicy (%) osiągający: HbA1c <7%	44,7	19,1	26,9
Masa ciała (kg)			
Wartości wyjściowe (średnia)	92,13	90,87	89,12
Zmiany od wartości wyjściowych[a]	-3,55	-2,22	-1,56
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy		-1,33[*]	-2,00[*]

terapią skojarzoną a pojedynczym produktem leczniczym (95% CI)	(-2,12, -0,55)	(-2,79, -1,20)

QD=raz na dobę, QW=raz w tygodniu, N= liczba pacjentów, CI=przedział ufności
[a] Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Means) i różnice pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych w 28 tygodniu są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem leczenia, regionu, wyjściowej wartości HbA1c (<9,0% lub ≥9,0%), tygodnia, zależności leczenia od tygodnia określanych jako czynniki stałe, a wartość bazowa jako współzmienna.
*p<0,001, **p<0,01.
Wartości p są wszystkimi wartościami p skorygowanymi względem wielokrotnych porównań.
Analiza nie obejmuje pomiarów po zastosowaniu doraźnej terapii ratunkowej i po przedwczesnym przerwaniu leczenia badanym produktem leczniczym.

Stężenie glukozy na czczo
Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w monoterapii lub jako terapia dodana do metforminy, glimepirydu, metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, sytagliptyny (z metforminą lub bez niej) lub insuliny powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie FPG (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) w porównaniu do placebo (-0,33 do 0,21 mmol/l [-6,0 do 3,8 mg/dl]). Efekt taki wystąpił już w 1 tygodniu terapii i utrzymywał się w przedłużonym badaniu do 104 tygodnia.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję FPG w 28 tygodniu: - 3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), w porównaniu do -2,73 mmol/l (- 49,2 mg/dl) dla samej dapagliflozyny (p <0,001) i - 2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) dla samego eksenatydu (p <0,001).

W specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i eGFR ≥45 do <60 ml/min/1,73 m^2 wykazano, że leczenie dapagliflozyną powodowało zmniejszenie FPG w tygodniu 24.: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) w porównaniu do -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) w grupie placebo (p=0,001).

Stężenie glukozy po posiłku
Stosowanie 10 mg dapagliflozyny jako terapii dodanej do glimepirydu powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie stężenia glukozy w ciągu 2 godzin po posiłku w 24 tygodniu. Efekt taki utrzymywał się do 48 tygodnia.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z sytagliptyną (z metforminą lub bez niej) w 24 tygodniu doprowadziło do obniżenia stężenia glukozy w 2 godzinie testu doustnego obciążenia glukozą co utrzymywało się do 48. tygodnia.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję stężenia glukozy w ciągu 2 godzin po posiłku w 28 tygodniu w porównaniu do każdego produktu leczniczego stosowanego osobno.

Masa ciała
Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą, glimepirydem, metforminą z pochodną sulfonylomocznika, sytagliptyną (z metforminą lub bez niej) lub insuliną powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie masy ciała w 24 tygodniu (p <0,0001, Tabela 4 i 5). Działanie to utrzymywało się w długotrwałych badaniach. Po 48 tygodniach różnica w stosowaniu dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z sytagliptyną (z metforminą lub bez niej) w porównaniu do placebo wyniosła -2,22 kg. W 102 tygodniu, między terapią dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z placebo, lub w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z placebo różnica wyniosła odpowiednio -2,14 i -2,88 kg mc.

Dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą w aktywnie kontrolowanym badaniu równoważności, spowodowała statystycznie znaczące zmniejszenie masy ciała, w porównaniu z glipizydem, o -4,65 kg po 52 tygodniach (p <0,0001, Tabela 3), które utrzymało się do 104 oraz 208 tygodnia (odpowiednio -5,06 kg i -4,38 kg).

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję masy ciała w porównaniu do każdego produktu leczniczego stosowanego osobno (Tabela 8).

W 24 tygodniowym badaniu na 182 ochotnikach z cukrzycą zastosowano badanie DXA (ang. *dual energy X-ray absorptiometry*), aby ocenić skład ciała, i wykazano znaczące zmniejszenie w przypadku stosowania dapagliflozyny w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z placebo plus metformina, w zakresie masy ciała i masie tkanki tłuszczowej zmierzonej za pomocą DXA niż w przypadku tkanki chudej lub utraty płynów. Stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą powodowało znaczniejsze zmniejszenie trzewnej tkanki tłuszczowej w porównaniu ze stosowaniem placebo i metforminy, co wykazano w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego.

Ciśnienie krwi
Wstępnie zdefiniowana sumaryczna analiza 13 badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazała, że stosowanie 10 mg dapagliflozyny powodowało zmianę ciśnienia skurczowego od wartości wyjściowych o -3,7 mmHg i rozkurczowego o -1,8 mmHg w porównaniu z odpowiednio -0,5 mmHg i -0,5 mmHg w przypadku placebo w 24 tygodniu. Podobną redukcję obserwowano po 104 tygodniach.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję ciśnienia skurczowego w 28 tygodniu (-4,3 mmHg) w porównaniu do samej dapagliflozyny (-1,8 mmHg, p <0,05) i samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu (-1,2 mmHg, p <0,01).
W dwóch 12-tygodniowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo obejmujących łącznie 1062 pacjentów z nieodpowiednio wyrównaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym (pomimo uprzednio stosowanych stałych dawek inhibitorów konwertazy angiotensyny lub sartanów) było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg lub placebo. W obydwu badaniach, po 12 tygodniach, dapagliflozyna w dawce 10 mg w dołączeniu do dotychczas stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego, prowadziła do poprawy HbA1c i obniżyła odpowiednio skorygowane o placebo skurczowe ciśnienie tętnicze średnio o 3,1 i 4,3 mmHg,

W specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i eGFR ≥45 do <60 ml/min/1,73 m^2 wykazano, że leczenie dapagliflozyną powodowało zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej w tygodniu 24.: -4,8 mmHg w porównaniu z -1,7 mmHg w grupie placebo (p <0,05).

Kontrola glikemii u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek CKD3A (eGFR ≥45 do <60 ml/min/1,73 m^2)
Skuteczność dapagliflozyny oceniano w specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i eGFR ≥45 do <60 ml/min/1,73 m^2, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w wyniku standardowego postępowania. Leczenie dapagliflozyną spowodowało zmniejszenie stężenia HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 9).

Tabela 9. Wyniki uzyskane po 24 tygodniach w badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą i eGFR ≥45 do <60 ml/min/1,73 m^2

	Dapagliflozyna[a] 10 mg	**Placebo[a]**
N [b]	**159**	**161**

HbA1c (%)		
Wartość początkowa (średnia)	8,35	8,03
Zmiana względem wartości początkowej[b]	-0,37	-0,03
Różnica względem placebo[b] (95% CI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Masa ciała (kg)		
Wartość początkowa (średnia)	92,51	88,30
Zmiana procentowa względem wartości początkowej[c]	-3,42	-2,02
Różnica w zmianie procentowej względem placebo[c] (95% CI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

[a] Metformina lub chlorowodorek metforminy stanowiły część standardowego leczenia u 69,4% i 64,0% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i placebo.
[b] Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości początkowej.
[c] Obliczona na podstawie średniej z metody najmniejszych kwadratów skorygowanej dla wartości początkowej.
* $p<0,001$

Pacjenci z wartością wyjściową HbA1c ≥9%
W wybiórczej analizie osobników z wartością wyjściową HbA1c ≥9,0% stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg, stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie HbA1c w 24 tygodniu leczenia w monoterapii (skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: -2,04% dla dapagliflozyny w dawce 10 mg i 0,19% dla placebo) jak również w leczeniu skojarzonym z metforminą (skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: -1,32% dla dapagliflozyny z metforminą i -0,53% dla metforminy z placebo).

Wyniki leczenia w układzie sercowo-naczyniowym i nerkach
Badanie DECLARE (ang. *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*, Wpływ dapagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe) było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w celu określenia wpływu dapagliflozyny w porównaniu z placebo na wyniki leczenia w układzie sercowo-naczyniowym po dołączeniu tych leków do aktualnie stosowanej terapii podstawowej. U wszystkich pacjentów występowała cukrzyca typu 2 i albo co najmniej dwa dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (wiek ≥55 lat u mężczyzn i ≥60 lat u kobiet i jeden lub więcej z następujących czynników: dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze lub aktualne palenie tytoniu), albo rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa.

Spośród 17 160 pacjentów poddanych randomizacji, u 6 974 (40,6%) rozpoznano chorobę układu sercowo-naczyniowego, a u 10 186 (59,4%) nie stwierdzono rozpoznania choroby układu sercowo-naczyniowego. 8 582 pacjentów zostało losowo przydzielonych do leczenia dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 8 578 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy placebo; mediana obserwacji pacjentów wyniosła 4,2 roku.

Średni wiek populacji badania wyniósł 63,9 roku, 37,4% stanowiły kobiety. Łącznie 22,4% pacjentów miało cukrzycę od ≤5 lat, średni czas trwania cukrzycy wynosił 11,9 roku. Średnie stężenie HbA1c wyniosło 8,3%, a średnia wartość BMI wyniosła 32,1 kg/m^2.

Przed rozpoczęciem leczenia u 10,0% pacjentów występowała niewydolność serca w wywiadzie. Średnia wartość eGFR wyniosła 85,2 ml/min/1,73 m^2, u 7,4% pacjentów eGFR wyniósł <60 ml/min/1,73 m^2, a u 30,3% pacjentów występowała mikro- lub makroalbuminuria (UACR odpowiednio ≥30 do ≤300 mg/g lub >300 mg/g).

Większość pacjentów (98%) stosowała jeden lub więcej przeciwcukrzycowych produktów leczniczych w chwili włączenia do badania, w tym metforminę (82%), insulinę (41%) i pochodną sulfonylomocznika (43%).

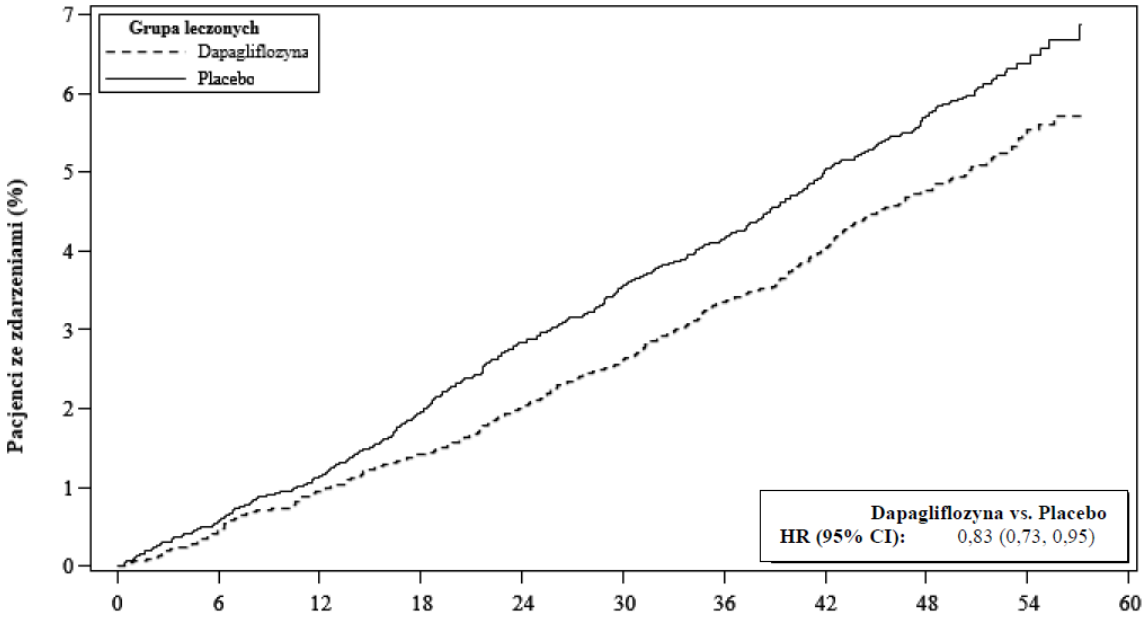
Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia złożonego w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwiennego (ang. *major adverse cardiac events* - MACE) oraz czas do pierwszego zdarzenia złożonego w tym hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: złożony punkt końcowy dotyczący nerek oraz śmiertelność z dowolnej przyczyny.

Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane
Dapagliflozyna w dawce 10 mg była nie gorsza od placebo w odniesieniu do złożonego punktu końcowego w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwiennego ($p<0,001$ w teście jednostronnym).

Niewydolność serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych
Dapagliflozyna w dawce 10 mg wykazała przewagę nad placebo w zapobieganiu ocenianym łącznie hospitalizacjom z powodu niewydolności serca lub zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych (Rycina 1). Różnica w skutkach leczenia była spowodowana przypadkami hospitalizacji z powodu niewydolności serca, bez różnicy w zgonach z przyczyn sercowo-naczyniowych (Rycina 2).

Korzyść z leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo obserwowano zarówno u pacjentów z rozpoznaniem choroby sercowo-naczyniowej, jak i bez takiego rozpoznania, u pacjentów z wyjściową niewydolnością serca lub bez niej i była ona spójna we wszystkich najważniejszych podgrupach, w tym podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, czynność nerek (ang. *glomerular filtration rate* - eGFR) i region.

Rycina 1.: Czas do pierwszego wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych



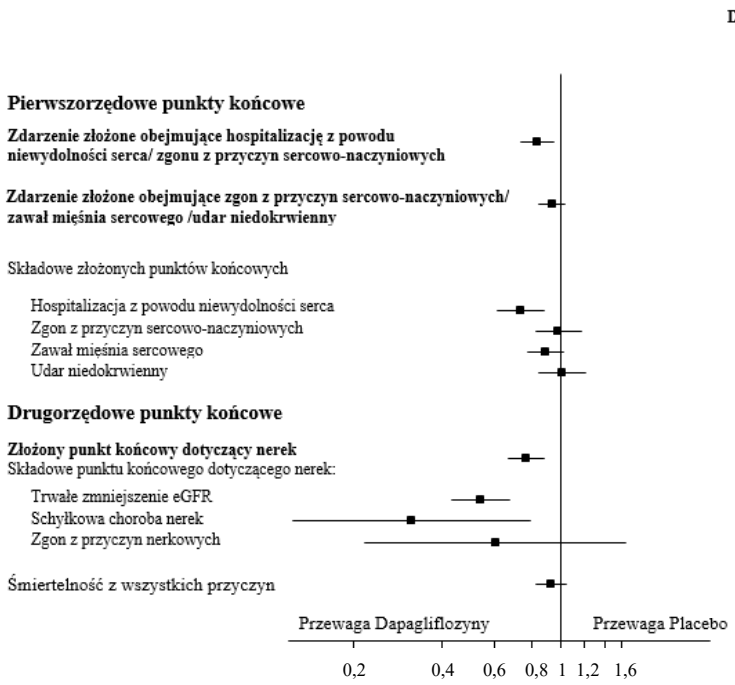
Pacjenci narażeni na ryzyko

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

Pacjenci narażeni na ryzyko to liczba pacjentów narażonych na ryzyko na początku okresu. HR- ang. *hazard ratio* = współczynnik ryzyka CI - ang. *confidence interval* = przedział ufności.

Wyniki dotyczące pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono na Rycinie 2. Nie wykazano przewagi dapagliflozyny w porównaniu z placebo w przypadku MACE (p=0,172). Złożony punkt końcowy dotyczący nerek i śmiertelność z wszystkich przyczyn nie były zatem testowane w ramach procedury badań potwierdzających.

Rycina 2.: Wpływ leczenia na pierwszorzędowe złożone punkty końcowe i ich składowe oraz na drugorzędowe złożone punkty końcowe i ich składowe



	Dapagliflozyna n (%) (N=8582)	Placebo n (%) (N=8578)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartości p
Pierwszorzędowe punkty końcowe				
Zdarzenie złożone obejmujące hospitalizację z powodu niewydolności serca/ zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	417 (4,9)	496 (5,8)	0,83 (0,73, 0,95)	0,005
Zdarzenie złożone obejmujące zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych/ zawał mięśnia sercowego /udar niedokrwienny	756 (8,8)	803 (9,4)	0,93 (0,84, 1,03)	0,172
Składowe złożonych punktów końcowych				
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	212 (2,5)	286 (3,3)	0,73 (0,61, 0,88)	<0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82, 1,17)	0,830
Zawał mięśnia sercowego	393 (4,6)	441 (5,1)	0,89 (0,77, 1,01)	0,080
Udar niedokrwienny	235 (2,7)	231 (2,7)	1,01 (0,84, 1,21)	0,916
Drugorzędowe punkty końcowe				
Złożony punkt końcowy dotyczący nerek	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 (0,67, 0,87)	<0,001
Składowe punktu końcowego dotyczącego nerek:				
Trwałe zmniejszenie eGFR	120 (1,4)	221 (2,6)	0,54 (0,43, 0,67)	<0,001
Schyłkowa choroba nerek	6 (<0,1)	19 (0,2)	0,31 (0,13, 0,79)	0,013
Zgon z przyczyn nerkowych	6 (<0,1)	10 (0,1)	0,60 (0,22, 1,65)	0,324
Śmiertelność z wszystkich przyczyn	529 (6,2)	570 (6,6)	0,93 (0,82, 1,04)	0,198

Złożony punkt końcowy dotyczący nerek definiowano jako: utrzymujące się, potwierdzone ≥40% zmniejszenie eGFR do eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 i (lub) schyłkowa choroba nerek (dializa ≥90 dni lub transplantacja nerki, utrzymująca się potwierdzona wartość eGFR <15 ml/min/1,73 m^2) i (lub) zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych.
Wartości p w teście dwustronnym. Wartości p w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych i dla poszczególnych składowych p są wartościami nominalnymi. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia był analizowany za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Liczba pierwszych zdarzeń dla poszczególnych składowych to faktyczna liczba pierwszych zdarzeń dla każdej składowej i nie sumuje się ona z liczbą zdarzeń dotyczących złożonego punktu końcowego.
CI=przedział ufności.

Nefropatia
Dapagliflozyna zmniejszała częstość występowania zdarzeń złożonych obejmujących potwierdzone, trwałe zmniejszenie eGFR, schyłkową chorobę nerek, zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych. Różnica pomiędzy grupami była spowodowana zmniejszeniem liczby zdarzeń dotyczących składowej nerkowej; trwałym zmniejszeniem eGFR, schyłkową chorobą nerek i zgonem z przyczyn nerkowych (Rycina 2).

Współczynnik ryzyka (HR) dotyczący czasu do wystąpienia nefropatii (trwałym zmniejszeniem eGFR, schyłkową chorobą nerek i zgonem z przyczyn nerkowych) wyniósł 0,53 (95% CI 0,43; 0,66) dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo.

Dodatkowo, dapagliflozyna zmniejszyła częstość występowania nowych przypadków utrzymującej się albuminurii (HR 0,79 [95% CI 0,72; 0,87] oraz prowadziła do zwiększenia regresji makroalbuminurii (HR 1,82 [95% CI 1,51; 2,20] w porównaniu z placebo.

Dzieci i młodzież

Cukrzyca typu 2

W badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 24 lat z cukrzycą typu 2, 39 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej 10 mg dapagliflozyny, a 33 do grupy placebo jako dodatek do metforminy, insuliny lub skojarzenia metforminy i insuliny. W momencie randomizacji 74% pacjentów było w wieku poniżej 18 lat. Skorygowana średnia zmiana HbA1c dla dapagliflozyny wyniosła -0,75% (95% CI -1,65; 0,15) od wartości wyjściowej do 24. tygodnia w stosunku do placebo. W grupie wiekowej poniżej 18 lat skorygowana średnia zmiana HbA1c dla dapagliflozyny wyniosła -0,59% (95% CI -1,66, 0,48) względem placebo. W grupie wiekowej powyżej 18 lat średnia zmiana HbA1c wyniosła -1,52% w grupie leczonej dapagliflozyną (n=9) i 0,17% w grupie leczonej placebo (n=6) w stosunku do wartości wyjściowej. Skuteczność i bezpieczeństwo były podobne do obserwowanych w populacji osób dorosłych leczonych dapagliflozyną. Bezpieczeństwo i tolerancja zostały dodatkowo potwierdzone w przedłużonym 28-tygodniowym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Dapagliflozyna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie (C_{max}) dapagliflozyny osiągane jest zwykle w ciągu 2 godzin po podaniu na czczo.

Geometryczne średnie wartości C_{max} i AUC_{τ} dapagliflozyny w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek 10 mg raz na dobę wynosiły odpowiednio 158 ng/ml i 628 ng h/ml. Całkowita biodostępność po doustnym zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg wynosi 78%. Zastosowanie dapagliflozyny wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem powoduje zmniejszenie wartości C_{max} o 50% i wydłużenie T_{max} o około 1 godzinę, ale nie zmienia wartości AUC w porównaniu z wynikami otrzymanymi po zastosowaniu leku na czczo. Zmiany te nie są rozważane jako klinicznie znaczące. Dlatego też, dapagliflozyna może być stosowana zarówno w trakcie jak i między posiłkami.

Dystrybucja
Dapagliflozyna w około 91% wiąże się z białkami osocza. Wiązanie się dapagliflozyzny z białkiem nie jest zaburzane przez różne współistniejące schorzenia (np. niewydolność nerek lub wątroby). Średnia objętość dystrybucji dapagliflozyny w stanie stacjonarnym wynosi 118 litrów.

Metabolizm
Dapagliflozyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do uzyskania dapagliflozyny 3-O-glukuronidu, który jest nieaktywnym metabolitem. Dapagliflozyny 3-O-glukuronid lub inne metabolity nie biorą udziału w obniżaniu stężenia glukozy. Formowanie dapagliflozyny 3-O-glukuronidu odbywa się za pomocą UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie dla drogi wydalania.

Eliminacja
Średni końcowy okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) dla dapagliflozyny wynosił 12,9 godziny po pojedynczym podaniu dawki 10 mg zdrowym ochotnikom. Średni całkowity klirens układowy dapagliflozyny po podaniu dożylnym wynosił 207 ml/min. Dapagliflozyna i powiązane metabolity są głównie wydalane z moczem z mniej niż 2% dapagliflozyny w postaci niezmienionej. Po podaniu 50 mg dapagliflozyny znakowanej radioaktywnym węglem ^{14}C, odzyskano 96%, 75% w moczu a 21% w kale. W kale, około 15% dawki zostało wydalone w postaci substancji niezmienionej.

Liniowość
Ekspozycja dapagliflozyny rośnie proporcjonalnie do zwiększania jej dawki w zakresie od 0,1 do 500 mg, a jej farmakokinetyka pozostaje bez zmian po powtórnym zastosowaniu dobowych dawek do 24 tygodni.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Średnia ekspozycja układowa dapagliflozyny w stanie stacjonarnym (20 mg raz na dobę przez 7 dni) u ochotników z cukrzycą typu 2 i łagodną, umiarkowaną lub ostrą niewydolnością nerek była o 32%, 60% i 87% większa niż w przypadku osób z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek. W stanie stacjonarnym, dobowe wydalanie glukozy z moczem było wysoce zależne od czynności nerek, a wydalanie glukozy z moczem u pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtowało się następująco: 85 g na dobę u ochotników z prawidłową czynnością nerek, 52 g na dobę w przypadku łagodnej niewydolności nerek, 18 g na dobę u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek i 11 g na dobę w przypadku ciężkiej niewydolności nerek. Nie jest znany wpływ hemodializy na ekspozycję dapagliflozyny. Wpływ zmniejszonej czynności nerek na ekspozycję układową był oceniany w modelu farmakokinetyki populacyjnej. Zgodnie z wcześniejszymi wynikami model przewidywał, że AUC będzie większe u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek i że nie będzie ono znacząco różne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2 oraz bez cukrzycy.

Zaburzenia czynności wątroby
U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi (klasa A i B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości C_{max} i AUC były odpowiednio o 12% i 36% większe niż u ochotników z grupy kontrolnej. Różnice te nie są rozważane jako klinicznie znaczące. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) średnie wartości C_{max} i AUC były większe o 40% i 67% od wartości obserwowanych w grupie kontrolnej.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)
Nie stwierdzano klinicznie znaczącego zwiększenia ekspozycji biorąc pod uwagę tylko wiek u ochotników do 70 lat. Jednakże, należy oczekiwać zwiększonej ekspozycji ze względu na pogorszoną czynność nerek związaną z wiekiem. Brak jest wystarczających danych, aby określić stopień ekspozycji na działanie leku u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

Dzieci i młodzież
Farmakokinetyka i farmakodynamika (glukozuria) u dzieci w wieku 10-17 lat z cukrzycą typu 2 były podobne do tych obserwowanych u osób dorosłych z cukrzycą typu 2.

Płeć
Średnia wartość AUC_{ss} dapagliflozyny u kobiet jest o około 22% większa niż u mężczyzn.

Rasa
Brak jest klinicznie znaczących różnic w ekspozycji układowej pomiędzy rasą białą, czarną lub azjatycką.

Masa ciała
Ekspozycja dapagliflozyny zmniejsza się podczas zwiększania masy ciała. W konsekwencji, u pacjentów z mniejszą masą ciała występuje zwiększona ekspozycja, a u pacjentów o większej masie ciała ta ekspozycja jest mniejsza. Jednakże, wspomniane różnice w ekspozycji nie są rozważane jako klinicznie znaczące.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologii, toksyczności po zastosowaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podczas dwuletnich badań nad rakotwórczością, nie stwierdzono aby dapagliflozyna, w dawkach stosowanych w tych badaniach, powodowała powstawanie guzów u myszy czy szczurów.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

Bezpośrednie podanie dapagliflozyny właśnie odstawionym od matki, młodocianym szczurom oraz pośrednia ekspozycja w późnej fazie ciąży (okres odpowiadający 2 i 3 trymestrowi ciąży u ludzi, czas dojrzewania nerek) i podczas karmienia piersią wiąże się ze zwiększoną częstością występowania i (lub) nasileniem rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych u potomstwa.

W badaniu toksyczności u młodych, w którym dapagliflozynę podawano bezpośrednio młodym szczurom w 21 do 90 doby po urodzeniu, obserwowano przypadki rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych po zastosowaniu wszystkich dawek; ekspozycja u młodocianych przy najmniejszej zastosowanej dawce była 15-krotnie większa niż przy maksymalnej dawce zalecanej u ludzi. Zjawiska te związane były z zależnym od dawki zwiększeniem masy nerek i makroskopowym rozrostem nerek obserwowanym po zastosowaniu wszystkich dawek. Rozszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych obserwowane u młodocianych zwierząt nie uległy w pełni odwróceniu w ciągu około 1 miesiąca okresu zdrowienia.

W oddzielnym badaniu dotyczącym rozwoju przed i poporodowego, szczury matki otrzymywały lek od 6 dnia ciąży do 21 dnia po porodzie, a młode osobniki były pośrednio narażone na działanie leku *in utero* i podczas karmienia. (Prowadzono dodatkowe badania, aby ocenić ekspozycję dapagliflozyny w mleku i u osobników młodych.) Zwiększoną częstość występowania lub nasilenie rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych obserwowano u dorosłego potomstwa leczonych matek, ale tylko przy zastosowaniu największych badanych dawek (ekspozycje dapagliflozyny u matki i młodocianego osobnika były odpowiednio 1415-krotnością i 137-krotnością wartości obserwowanych u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Dodatkowa toksyczność rozwojowa związana jest z zależną od dawki redukcją masy ciała młodocianych i obserwowana jest jedynie po zastosowaniu dawek ≥15 mg/kg na dobę (związane z ekspozycją u młodocianych będącą ≥29-krotnością wartości u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Toksyczność macierzyńska była widoczna tylko przy zastosowaniu najwyższych badanych dawek i ograniczona do przemijającego zmniejszenia masy ciała i konsumpcji pożywienia. Dawka, która nie powoduje uszkodzenia (NOAEL) dla toksyczności rozwojowej, najmniejsza badana dawka, związana jest z wielokrotną macierzyńską ekspozycją układową, która w przybliżeniu jest 19-krotnością wartości występującej u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki.

W dodatkowych badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików, dapagliflozynę podawano w odstępach zbieżnych z podstawowymi okresami organogenezy u każdego z gatunków. U królików nie obserwowano toksyczności macierzyńskiej ani rozwojowej po zastosowania żadnej badanej dawki; największej badanej dawce towarzyszyła wielokrotna ekspozycja układowa wynosząca 1191-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. U szczurów, dapagliflozyna nie wykazywała działania letalnego na zarodek jak i teratogennego przy ekspozycji do 1441-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:
Celuloza mikrokrystaliczna (PH 101)
Mannitol
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350

Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC/PCTFE lub Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawierające 30, 60 lub 90 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji.
Opakowanie zawierające 28, 56 lub 98 tabletek powlekanych w blistrze z oznakowanymi dniami tygodnia bez perforacji.
Opakowanie zawierające 30x1 lub 90x1 tabletek powlekanych w blistrze perforowanym, jednodawkowym.

Butelka HDPE z zakrętką PP z pierścieniem gwarancyjnym i wkładką uszczelniającą PE w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawierające 30, 60, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Pojemnik HDPE z wieczkiem LDPE w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawierające 30, 60, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Diaflix 5mg: Pozwolenie nr 28081

Diaflix 10 mg: Pozwolenie nr 28082

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.10.2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO