Sp. zn. sukls208425/2026

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dapagliflozin Reddy 5 mg potahované tablety
Dapagliflozin Reddy 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Dapagliflozin Reddy 5 mg potahované tablety
Jedna tableta obsahuje monohydrát dapagliflozin-propylenglykolu odpovídající 5 mg dapagliflozinu.

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna 5 mg tableta obsahuje 24 mg laktózy a 1,4 mg isomaltu.

Dapagliflozin Reddy 10 mg potahované tablety
Jedna tableta obsahuje monohydrát dapagliflozin-propylenglykolu odpovídající 10 mg dapagliflozinu.

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna 10 mg tableta obsahuje 48 mg laktózy a 2,8 mg isomaltu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Dapagliflozin Reddy 5 mg potahované tablety
Žlutá až světle žlutá, bikonvexní, kulatá potahovaná tableta (průměr přibližně 7 mm), hladká na obou stranách.

Dapagliflozin Reddy 10 mg potahované tablety
Žlutá až světle žlutá, bikonvexní, kulatá potahovaná tableta (průměr přibližně 9 mm), s vyraženým znakem „│“ na jedné straně a hladká na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Diabetes mellitus 2. typu

Přípravek Dapagliflozin Reddy je indikován k léčbě dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších při nedostatečné kontrole diabetu mellitu 2. typu jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě
- jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance.
- jako přídavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě diabetu 2. typu.

Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykemie, kardiovaskulární a renální příhody a studované populace viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

Srdeční selhání
Přípravek Dapagliflozin Reddy je indikován k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním.

Chronické onemocnění ledvin
Přípravek Dapagliflozin Reddy je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Diabetes 2. typu
Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně.

Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy, např. deriváty sulfonylmočoviny, lze uvažovat o snížení dávky inzulinu nebo inzulinového sekretagoga, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz body 4.5 a 4.8).

Srdeční selhání
Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně.

Chronické onemocnění ledvin
Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně.

Zvláštní skupiny pacientů
Porucha funkce ledvin
Na základě funkce ledvin není nutná úprava dávky.

Vzhledem k omezeným zkušenostem se nedoporučuje zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s GFR < 25 ml/min.

U pacientů s diabetes mellitus 2. typu je účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy redukována, pokud je rychlost glomerulární filtrace (GFR) < 45 ml/min, a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Pokud tedy GFR klesne pod 45 ml/min, je třeba u pacientů s diabetes mellitus 2. typu zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykemie (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutné upravovat dávku. U pacientů s těžkou poruchou jater se doporučuje podat zahajovací dávku 5 mg. Pokud je dobře tolerována, lze ji zvýšit na 10 mg (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 let)
Nedoporučuje se upravovat dávku podle věku.

Pediatrická populace
K léčbě diabetes mellitus 2. typu u dětí ve věku 10 let a starších není nutná úprava dávky (viz body 5.1 a 5.2). Nejsou k dispozici žádné údaje pro děti mladší 10 let. Bezpečnost a účinnost dapagliflozinu k léčbě srdečního selhání nebo k léčbě chronického onemocnění ledvin u dětí < 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Dapagliflozin Reddy se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecné

Dapagliflozin se nemá používat u pacientů s diabetes mellitus 1. typu (viz „Diabetická ketoacidóza“ v bodě 4.4).

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k omezeným zkušenostem se nedoporučuje zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s GFR < 25 ml/min.

Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s GFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.2, 5.1 a 5.2).

V jedné studii u pacientů s diabetes mellitus 2.typu se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min) byl zjištěn vyšší podíl pacientů léčených dapagliflozinem, u kterých byl zvýšený kreatinin, fosfor, parathormon (PTH) a zvýšený výskyt hypotenze ve srovnání s placebem.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater jsou pouze omezené zkušenosti z klinického hodnocení. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu (viz body 4.2 a 5.2).

Použití u pacientů s rizikem objemové deplece a/nebo hypotenze

V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku, což bylo pozorováno v klinických studiích (viz bod 5.1), které může být výraznější u pacientů s velmi vysokou glykemií.

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko, např. pacienti léčení antihypertenzivy s anamnézou hypotenze nebo starší pacienti.

V případě přítomnosti přidružených podmínek pro rozvoj objemové deplece (např. gastrointestinální onemocnění) se doporučuje provádět pečlivé sledování objemového statusu (např. fyzikálním vyšetřením, měřením krevního tlaku, laboratorními testy včetně hematokritu a elektrolytů). U pacientů, u kterých je zjištěna objemová deplece, se doporučuje dočasné přerušení léčby dapagliflozinem až do doby, než dojde ke korekci objemové deplece (viz bod 4.8).

Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly vzácně hlášeny případy DKA (diabetická ketoacidóza), včetně život ohrožujících a smrtelných případů. V řadě případů byl klinický obraz atypický doprovázený pouze mírně zvýšenou glykemií, nižší než 14 mmol/l (250 mg/dl).

Riziko diabetické ketoacidózy je třeba zvážit v případě nespecifických symptomů jako jsou nauzea, zvracení, anorexie, bolesti břicha, nadměrná žízeň, dýchací obtíže, zmatenost, neobvyklá únava nebo nespavost. Pokud se tyto symptomy objeví, pacienti mají být bez ohledu na hladinu glukózy v krvi okamžitě vyšetřeni na přítomnost diabetické ketoacidózy.

Léčba dapagliflozinem se musí ihned ukončit u pacientů s podezřením nebo diagnózou DKA.

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo vážného akutního onemocnění. U těchto pacientů je doporučeno monitorovat ketony. Upřednostňuje se zjištění hodnot ketonů v krvi před zjištěním jejich hodnot v moči. Léčbu dapagliflozinem lze opět zahájit, když se hodnoty ketonů normalizují a stav pacienta je stabilizovaný.

Před zahájením léčby dapagliflozinem je třeba na základě anamnézy pacienta zvážit faktory predisponující k rozvoji ketoacidózy.

Při léčbě dapagliflozimen byla pozorována prodloužená ketoacidóza a prodloužená glukosurie. Po ukončení léčby dapagliflozinem může ketoacidóza trvat déle, než je čas odvozený podle plazmatického poločasu eliminice (viz bod 5.2). Na výsledném trvání prodloužení ketoacidózy se mohou podílet faktory nezávislé na dapagliflozinu, např. nedostatek inzulinu.

Mezi pacienty s vyšším rizikem rozvoje DKA patří pacienti s nízkou funkční rezervou beta-buněk (např. pacienti s diabetem 1. typu, s diabetem 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu, pacienti s latentním autoimunním diabetem dospělých (LADA) nebo pacienti s anamnézou pankreatitidy), pacienti ve stavu, který vede k omezení příjmu potravy nebo vážné dehydrataci, pacienti, kterým byla snížena dávka inzulinu a pacienti se zvýšenou potřebou inzulinu v důsledku akutního onemocnění, chirurgického výkonu nebo nadměrné konzumace alkoholu. U těchto pacientů je nutno užívat inhibitory SGLT2 opatrně.

Opětovné nasazení inhibitorů SGLT2 u pacientů s anamnézou DKA při předchozí léčbě inhibitory SGLT2 se nedoporučuje, pokud nebyly zjištěny a odstraněny jiné vyvolávající příčiny.

V klinických studiích s dapagliflozinem u diabetu 1. typu, byl hlášen častý výskyt příhod DKA. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravků na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangréna) (viz bod 4.8). Jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladný chirurgický zákrok a antibiotickou léčbu.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, erytém nebo otok v oblasti genitálií nebo perinea provázených horečkou nebo malátností. Je třeba vědět, že nekrotizující fasciitidě může předcházet urogenitální infekce nebo perineální absces. V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Dapagliflozin Reddy vysadit a rychle zahájit léčbu (zahrnující antibiotika a chirurgický débridement).

Infekce močových cest

Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest, a proto lze uvažovat o dočasném přerušení léčby dapagliflozinem, pokud se léčí pyelonefritida nebo urosepse.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Starší pacienti mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece a současně je pravděpodobnější, že jsou léčeni diuretiky.

U starších pacientů je vyšší pravděpodobnost poruchy funkce ledvin, a/nebo podávání antihypertenzních léčivých přípravků, které mohou vyvolat změny funkce ledvin, např. inhibitory angiotezin konvertujícího enzymu (ACE-I) a blokátory receptorů typu 1 pro angiotensin II (ARB). Pokud jde o funkci ledvin, platí pro starší pacienty stejná doporučení jako pro ostatní pacienty (viz body 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Srdeční selhání

Zkušenosti s dapagliflozinem ve třídě IV podle NYHA jsou omezené.

Infiltrativní kardiomyopatie

Pacienti s infiltrativní kardiomyopatií nebyli studováni.

Chronické onemocnění ledvin

Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě chronického onemocnění ledvin u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch.

Zvýšené hodnoty hematokritu

V průběhu léčby dapagliflozinem byly pozorovány zvýšené hodnoty hematokritu (viz bod 4.8). Pacienti s výrazným zvýšením hodnoty hematokritu mají být sledováni a vyšetřeni pro vyloučení hematologického onemocnění.

Amputace dolní končetiny

V dlouhodobých klinických studiích u pacientů s diabetes mellitus 2. typu s inhibitory SGLT2 byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách (především prstů na noze). Není známo, zda tato pozorování představují skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o důležitosti pravidelné preventivní péče o nohy.

Laboratorní vyšetření moči

Pacienti léčení přípravkem Dapagliflozin Reddy budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky.

Laktóza

Tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Isomalt

Tableta obsahuje isomalt. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy intolerance fruktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Diuretika
Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze (viz bod 4.4).

Inzulin a inzulinová sekretagoga
Inzulin a inzulinová sekretagoga, např. deriváty sulfonylmočoviny, způsobují hypoglykemii. Ke snížení rizika hypoglykemie u pacientů s diabetem 2. typu může být v kombinaci s dapagliflozinem vhodná nižší dávka inzulinu nebo inzulinového sekretagoga (viz body 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakce

Metabolismus dapagliflozinu probíhá především konjugací s glukuronidem zprostředkovanou UDP glukuronosyltransferázou 1A9 (UGT1A9).

Ve studiích *in vitro* dapagliflozin neinhiboval cytochrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4, ani neindukoval CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Z tohoto důvodu se předpokládá, že dapagliflozin neovlivňuje metabolickou clearance jiných souběžně podávaných léčivých přípravků metabolizovaných těmito enzymy.

Vliv jiných léčivých přípravků na dapagliflozin

Interakční studie, které byly provedeny u zdravých subjektů za použití především jednodávkového plánu studií, předpokládají, že farmakokinetika dapagliflozinu není ovlivněna metforminem, pioglitazonem, sitagliptinem, glimepiridem, voglibosou, hydrochlorothiazidem, bumetanidem, valsartanem nebo simvastatinem.

Při souběžném podávání dapagliflozinu a rifampicinu (induktor různých aktivních transportérů a enzymů metabolizujících léčiva) byla pozorována o 22 % nižší systémová expozice (AUC) dapagliflozinu bez klinicky významného vlivu na 24hodinovou exkreci glukózy. Nedoporučuje se upravovat dávkování. Neočekává se klinicky relevantní vliv v kombinaci s jinými induktory (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).

Při souběžném podávání dapagliflozinu a kyseliny mefenamové (inhibitor UGT1A9) byla pozorována o 55 % vyšší systémová expozice dapagliflozinu bez klinicky významného vlivu na 24hodinovou exkreci glukózy močí. Nedoporučuje se upravovat dávkování.

Vliv dapaliflozinu na jiné léčivé přípravky

Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit. Po zahájení podávání a po změně dávky dapagliflozinu se má koncentrace lithia v séru kontrolovat častěji. Doporučte pacienta k lékaři, který mu lithium předepisuje, aby u něj koncentraci lithia v séru monitoroval.

V interakčních studiích provedených se zdravými subjekty při použití především jednodávkového plánu studií neovlivňoval dapagliflozin farmakokinetiku metforminu, pioglitazonu, sitagliptinu, glimepiridu, hydrochlorothiazidu, bumetanidu, valsartanu, digoxinu (substrát pro P-gp) nebo warfarinu (S-warfarin, substrát pro CYP2C9) nebo antikoagulační účinek warfarinu měřený pomocí INR. Kombinace jedné dávky dapagliflozinu 20 mg a simvastatinu (substrát pro CYP3A4) vedla k 19% zvýšení AUC pro simvastatin a 31% zvýšení AUC pro kyselinu simvastatinu. Zvýšení expozice simvastatinu a kyselině simvastatinu není považováno za klinicky relevantní.

Interference se stanovením 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nedoporučuje se monitorovat glykemii za použití metody stanovení 1,5-AG, neboť měření 1,5-AG k ověření kontroly glykemie není u pacientů, kteří užívají inhibitory SGLT2, spolehlivé. Doporučuje se používání alternativních metod ke sledování kontroly glykemie.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Studie na laboratorních potkanech prokázaly vývojovou toxicitu na ledviny v období, které odpovídá druhému a třetímu trimestru těhotenství u lidí (viz bod 5.3). Z tohoto důvodu se nedoporučuje podávat dapagliflozin v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství.

Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit.

Kojení

Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly, že se dapagliflozin/metabolity vylučují do mateřského mléka, stejně tak i farmakologicky podmíněné účinky u kojených mláďat (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Dapagliflozin se nemá podávat v období kojení.

Fertilita

Vliv dapagliflozinu na fertilitu u lidí nebyl studován. U samců a samic laboratorních potkanů neprokázal dapagliflozin žádný účinek na fertilitu v žádné studované dávce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Dapagliflozin nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulinem.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Diabetes 2. typu
V klinických studiích u diabetu 2. typu bylo léčeno dapagliflozinem více než 15 000 pacientů.

Primární hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti bylo provedeno v předem specifikované souhrnné analýze 13 placebem kontrolovaných krátkodobých (až 24 týdnů) klinických studií u 2360 subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg a 2295 subjektů, kterým bylo podáváno placebo.

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (studie DECLARE, viz bod 5.1), dostalo 8574 pacientů dapagliflozin 10 mg a 8569 pacientů dostávalo placebo po střední dobu expozice 48 měsíců. Celkem expozice dapagliflozinu dosáhla 30 623 pacientoroků.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů.

Srdeční selhání
Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (studie DAPA-HF) bylo 2368 pacientů léčeno dapagliflozinem 10 mg a 2368 pacientů placebem po dobu 18 měsíců (medián). Populace pacientů zahrnovala pacienty s diabetem 2. typu a pacienty bez onemocnění diabetem a pacienty s eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2.
Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory > 40 % (studie DELIVER) bylo 3126 pacientů léčeno dapagliflozinem 10 mg a 3127 pacientů placebem po střední dobu 27 měsíců (medián). Populace pacientů zahrnovala pacienty s diabetes mellitus 2. typu a pacienty bez onemocnění diabetem a pacienty s eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m^2.

Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů se srdečním selháním odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu.

Chronické onemocnění ledvin
Ve studii renálních „outcomes“ s dapagliflozinem u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (DAPA-CKD) bylo 2149 pacientů léčeno dapagliflozinem 10 mg a 2149 pacientů placebem po dobu 27 měsíců (medián). Populace pacientů zahrnovala pacienty s diabetem 2. typu a pacienty bez onemocnění diabetem s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 a albuminurií (poměr albuminu a kreatininu v moči [UACR] ≥ 200 a ≤ 5000 mg/g). Léčba pokračovala, pokud hladina eGFR klesla pod 25 ml/min/1,73 m^2.

Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V placebem kontrolovaných klinických studiích a v poregistračním sledování byly identifikovány následující nežádoucí účinky. Žádný z nich nebyl závislý na podávané dávce. Nežádoucí účinky uvedené níže jsou seřazeny podle frekvence a tříd orgánových systémů (SOC). Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až <1/1000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných klinických studiích a poregistračních zkušenostech[a]

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté*	Méně časté**	Vzácné	Velmi vzácné
Infekce a infestace		Vulvovaginitida, balanitida a příbuzné infekce pohlavních orgánů*,b,c Infekce močových cest*,b,d	Plísňové infekce**		Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)[b, i]
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie (v kombinaci se SU nebo inzulinem)[b]		Objemová deplece [b,e], Žízeň**	Diabetická ketoacidóza (při použití u diabetu 2. typu)[b, i, k]	
Poruchy nervového systému		Závrať			
Gastrointestinální poruchy			Zácpa** Sucho v ústech**		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka [j]			Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad*			
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie, Polyurie*,f	Nykturie**		Tubulointersti-ciální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Vulvovaginální pruritus** Pruritus genitálu**		
Vyšetření		Zvýšený hematokrit[g] Snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby [b], Dyslipidémie [h]	Zvýšený kreatinin v krvi během zahájení léčby**,b Zvýšená močovina v krvi** Snížená tělesná hmotnost**		

[a] Tabulka ukazuje 24týdenní (krátkodobé) údaje bez ohledu na kompenzaci glykemie.
[b] Viz odpovídající odstavec níže uvádějící další informace.
[c] Vulvovaginitida, balanitida a příbuzné infekce pohlavních orgánů zahrnují např. tyto předem definované preferenční termíny: vulvovaginální mykotické infekce, vaginální infekce, balanitida, plísňové infekce pohlavních orgánů, vulvovaginální kandidóza, vulvovaginitida, kandidová balanitida, genitální kandidóza, genitální infekce, infekce mužských pohlavních orgánů, infekce penisu, vulvitida, vaginální bakteriální infekce, absces vulvy.
[d] Infekce močových cest zahrnují následující preferenční termíny seřazené podle frekvence hlášení: infekce močových cest, cystitida, infekce močových cest vyvolané bakterií *Escherichia*, infekce močopohlavních cest, pyelonefritida, trigonitida, uretritida, infekce ledvin a prostatitida.
[e] Objemová deplece zahrnuje např. následující předem definované preferenční termíny: dehydratace, hypovolémie, hypotenze.
[f] Polyurie zahrnuje preferenční termíny: polakisurie, polyurie, zvýšená tvorba moče.
[g] Průměrná změna hematokritu proti výchozí hodnotě byla 2,30 % pro dapagliflozin 10 mg vs. -0,33 % pro placebo. Hodnoty hematokritu > 55 % byly hlášeny u 1,3 % subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg vs. 0,4 % u subjektů, kterým bylo

podáváno placebo.
[h] Průměrná procentuální změna proti výchozí hodnotě pro dapagliflozin 10 mg, resp. placebo byla: celkový cholesterol 2,5 % vs. 0,0 %; HDL cholesterol 6,0 % vs 2,7 %; LDL cholesterol 2,9 % vs. -1,0 %; triacylglyceroly –2,7 % vs. -0,7 %.
[i] Viz bod 4.4.
[j] Nežádoucí účinek byl zjištěn na základě poregistračního sledování. Vyrážka zahrnuje následující preferenční termíny, které jsou uvedeny v pořadí podle frekvence výskytu v klinických studiích: vyrážka, generalizovaná vyrážka, svědivá vyrážka, makulární vyrážka, makulo-papulární vyrážka, pustulózní vyrážka, vezikulární vyrážka a erytematózní vyrážka. V klinických studiích kontrolovaných placebem a s aktivní kontrolou (dapagliflozin, n = 5936, všechny kontroly, n = 3403) byla frekvence výskytu vyrážky podobná u dapagliflozinu (1,4 %), resp. u všech kontrol (1,4 %).
[k] Hlášeno ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ u pacientů s diabetem 2. typu (studie DECLARE). Frekvence je uvedena na základě ročního výskytu.
[*] Hlášené u ≥ 2 % subjektů a o ≥ 1 % častěji a alespoň u 3 subjektů navíc léčených dapagliflozinem 10 mg ve srovnání s placebem.
[**] Hlášené řešitelem jako možná související, pravděpodobně související nebo související se studijní léčbou a hlášené u ≥ 0,2 % subjektů a o ≥ 0,1 % častěji a alespoň u 3 subjektů navíc léčených dapagliflozinem 10 mg ve srovnání s placebem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vulvovaginitida, balanitida a příbuzná infekční onemocnění pohlavních orgánů
V souhrnné analýze 13 bezpečnostních studií byly hlášeny vulvovaginitida, balanitida a příbuzná infekční onemocnění pohlavních orgánů u 5,5 %, resp. 0,6 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Většina infekcí byla lehkých až středně závažných a odpovídala na úvodní standardní léčebné opatření a vzácně došlo k přerušení léčby dapagliflozinem. Tyto infekce byly častěji hlášeny u žen (8,4 %, resp. 1,2 % pro dapagliflozin, resp. placebo) a u subjektů s infekcí v anamnéze byla vyšší pravděpodobnost rekurence infekce.

Ve studii DECLARE byl počet pacientů se závažnými nežádoucími příhodami genitálních infekcí malý a vyvážený: 2 pacienti v každé skupině s dapagliflozinem a placebem.

Ve studii DAPA-HF nehlásil žádný pacient závažné nežádoucí příhody genitálních infekcí ve skupině s dapagliflozinem a ve skupině s placebem. Ve skupině s dapagliflozinem bylo 7 (0,3 %) pacientů s nežádoucími příhodami genitálních infekcí, které vedly k přerušení léčby, a ve skupině s placebem nebyl žádný takový pacient. Ve studii DELIVER hlásil jeden pacient (< 0,1 %) v každé léčebné skupině závažné nežádoucí příhody genitálních infekcí. Ve skupině s dapagliflozinem byli 3 (0,1 %) pacienti s nežádoucími příhodami genitálních infekcí, které vedly k přerušení léčby, a ve skupině s placebem nebyl žádný takový pacient.

Ve studii DAPA-CKD byli ve skupině s dapagliflozinem 3 (0,1%) pacienti se závažnými nežádoucími účinky genitálních infekcí a žádný ve skupině s placebem. Ve skupině s dapagliflozinem byli 3 (0,1%) pacienti s nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby v důsledku genitálních infekcí a žádný ve skupině s placebem. Závažné nežádoucí účinky genitálních infekcí nebo nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby v důsledku genitálních infekcí nebyly hlášeny u žádných pacientů bez diabetu.

Souběžně s infekčními onemocněními pohlavních orgánů byly hlášeny případy fimózy/získané fimózy a v některých případech byla nutná obřízka.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)
U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly hlášeny případy Fournierovy gangrény (viz bod 4.4).

Ve studii DECLARE u 17 160 pacientů s diabetem 2. typu a střední dobou expozice 48 měsíců bylo hlášeno celkem 6 případů Fournierovy gangrény, jeden ve skupině léčené dapagliflozinem a 5 ve skupině s placebem.

Hypoglykemie
Frekvence hypoglykemie závisí na typu základní léčby používané v klinických studiích s diabetem.

Ve studiích s dapagliflozinem v monoterapii, při přidání k metforminu nebo při přidání k sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu) byla frekvence menších hypoglykemických epizod v léčebných skupinách podobná (< 5 %), včetně placeba až do 102 týdnů léčby. Větší hypoglykemické příhody byly v rámci všech studií méně časté a srovnatelné ve skupinách léčených dapagliflozinem nebo placebem. Ve

studiích se současným podáváním derivátu sulfonylmočoviny a/nebo inzulinu byla vyšší frekvence hypoglykemie (viz bod 4.5).

Ve studii, ve které byl dapagliflozin přidán ke glimepiridu, byly menší hypoglykemické epizody v týdnech 24 a 48 častěji hlášeny ve skupině léčené dapagliflozinem 10 mg plus glimepirid (6,0 %, resp. 7,9 %) než ve skupině placebo plus glimepirid (2,1 %, resp. 2,1 %).

Ve studii, ve které byl dapagliflozin přidán k inzulinu, byly závažné hypoglykemické epizody hlášeny u 0,5 %, resp. 1,0 % subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg plus inzulin v týdnu 24, resp. týdnu 104 a u 0,5 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo plus inzulin v týdnu 24, resp. 104. Menší hypoglykemické epizody v týdnu 24, resp. 104 byly hlášeny u 40,3 %, resp. 53,1 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg plus inzulin a u 34,0 %, resp. 41,6 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo plus inzulin.

Ve studii, ve které byl dapagliflozin přidán k metforminu a derivátu sulfonylmočoviny po dobu až 24 týdnů, nebyly hlášeny žádné epizody závažné hypoglykemie. Menší hypoglykemické epizody byly hlášeny u 12,8 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg plus metformin a derivát sulfonylmočoviny, a u 3,7 % subjektů, kterým byl podáváno placebo plus metformin a derivát sulfonylmočoviny.

Ve studii DECLARE nebylo pozorováno zvýšené riziko závažné hypoglykemie při léčbě dapagliflozinem ve srovnání s placebem. Závažné příhody hypoglykemie byly hlášeny u 58 (0,7 %) pacientů léčených dapagliflozinem a u 83 (1,0 %) pacientů léčených placebem.

Ve studii DAPA-HF byly závažnější příhody hypoglykemie hlášeny u 4 (0,2 %) pacientů ve skupině s dapagliflozinem i ve skupině pacientů s placebem. Ve studii DELIVER byly závažnější příhody hypoglykemie hlášeny u 6 (0,2 %) pacientů ve skupině s dapagliflozinem a ve skupině s placebem u 7 (0,2 %). Závažné případy hypoglykemie byly pozorovány pouze u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu.

Ve studii DAPA-CKD byly závažnější příhody hypoglykemie hlášeny u 14 (0,7 %) pacientů ve skupině s dapagliflozinem a u 28 (1,3 %) pacientů ve skupině s placebem a tyto příhody byly pozorovány pouze u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu.

Objemová deplece
V souhrnné analýze 13 bezpečnostních studií byly nežádoucí účinky s podezřením na objemovou depleci (zahrnující hlášení dehydratace, hypovolémie nebo hypotenze) hlášeny u 1,1 %, resp. 0,7 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Závažné nežádoucí účinky se objevily u < 0,2 % subjektů a byly stejnoměrně rozdělené mezi dapagliflozin 10 mg a placebo (viz bod 4.4).

Ve studii DECLARE byl počet příhod s podezřením na objemovou depleci mezi léčebnými skupinami vyvážený: 213 (2,5 %), resp. 207 (2,4 %) ve skupinách s dapagliflozinem, resp. s placebem. Závažné nežádoucí příhody byly hlášeny u 81 pacientů (0,9 %), resp. u 70 pacientů (0,8 %) ve skupině s dapagliflozinem, resp. placebem. Příhody byly obecně vyvážené mezi léčebnými skupinami a v rámci podskupin věk, užívání diuretik, krevní tlak a užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I)/blokátorů receptorů typu 1 pro angiotensin II (ARB). U pacientů s výchozí hodnotu eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 bylo 19 závažných příhod podezřelých z objemové deplece ve skupině s dapagliflozinem a 13 příhod ve skupině s placebem.

Ve studii DAPA-HF byla suspektní objemová deplece hlášena u 170 pacientů (7,2 %) ve skupině na dapagliflozinu a u 153 pacientů (6,5 %) ve skupině na placebu. Ve skupině na dapagliflozinu bylo méně pacientů se závažnými projevy suspektní objemové deplece (23 [1,0 %]) ve srovnání se skupinou na placebu (38 [1,6 %]). Výsledky byly podobné bez ohledu na přítomnost onemocnění diabetem na začátku léčby a bez ohledu na výchozí hodnotu eGFR. Ve studii DELIVER byl počet pacientů se závažnými projevy suspektní objemové deplece 35 (1,1 %) ve skupině s dapagliflozinem a ve skupině s placebem 31 (1,0 %).

Ve studii DAPA-CKD byla suspektní objemová deplece hlášena u 120 pacientů (5,6%) ve skupině na

dapagliflozinu a u 84 pacientů (3,9 %) ve skupině na placebu. Ve skupině na dapagliflozinu bylo se závažnými projevy suspektní objemové deplece 16 pacientů (0,7 %) a ve skupině na placebu jich bylo 15 (0,7 %).

Diabetická ketoacidóza u pacientů diabetes mellitus 2. typu
Ve studii DECLARE se střední dobou expozice 48 měsíců, byly hlášeny příhody DKA u 27 pacientů ve skupině léčené dapagliflozinem 10 mg a u 12 pacientů ve skupině s placebem. Příhody se vyskytovaly rovnoměrně po celou dobu studie. Z 27 pacientů s příhodami DKA ve skupině s dapagliflozinem bylo v čase příhody 22 pacientů léčeno současně inzulinem. Spouštěcí faktory pro výskyt DKA byly očekávané pro populaci s diabetes mellitus 2. typu (viz bod 4.4).

Ve studii DAPA-HF byly hlášeny případy DKA u 3 pacientů s diabetes mellitus 2. typu ve skupině na dapagliflozinu a žádný případ ve skupině na placebu. Ve studii DELIVER byly hlášeny případy DKA u 2 pacientů s diabetes mellitus 2. typu ve skupině s dapagliflozinem a žádný případ ve skupině s placebem.

Ve studii DAPA-CKD nebyl hlášen žádný případ DKA ve skupině pacientů na dapagliflozinu a byly hlášeny případy DKA u 2 pacientů s diabetes mellitus 2.typu ve skupině na placebu.

Infekce močových cest
V souhrnné analýze 13 bezpečnostních studií byly infekce močových cest častěji hlášeny u dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem (4,7 %, resp. 3,5 %; viz bod 4.4). Většina infekcí byla lehká až středně závažná a subjekty hodnocení reagovaly na úvodní podávání standardní léčby a vzácně došlo k přerušení léčby dapagliflozinem. Tyto infekce byly častější u žen a u subjektů s předchozí anamnézou byla vyšší pravděpodobnost rekurence infekce.

Ve studii DECLARE byly hlášeny závažné příhody infekcí močových cest méně často u dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem, 79 (0,9 %) příhod, resp. 109 (1,3 %) příhod.

Ve studii DAPA-HF byly u 14 pacientů (0,6 %) hlášeny závažné nežádoucí příhody infekcí močových cest ve skupině na dapagliflozinu a u 17 pacientů (0,7 %) ve skupině na placebu. Ve skupině na dapagliflozinu i ve skupině na placebu bylo 5 pacientů (0,2 %), u kterých infekce močových cest vedla k přerušení léčby. Ve studii DELIVER byl počet pacientů se závažnými nežádoucími příhodami infekcí močových cest 41 (1,3 %) ve skupině s dapagliflozinem a 37 pacientů (1,2 %) ve skupině s placebem. Ve skupině s dapagliflozinem bylo 13 (0,4 %) pacientů s nežádoucími účinky vedoucími k přerušení léčby kvůli infekcím močových cest a 9 (0,3 %) ve skupině s placebem.

Ve studii DAPA-CKD byly u 29 pacientů (1,3 %) hlášeny závažné nežádoucí příhody infekcí močových cest ve skupině na dapagliflozinu a u 18 pacientů (0,8 %) ve skupině na placebu. Ve skupině na dapagliflozinu bylo 8 pacientů (0,4 %), u kterých infekce močových cest vedla k přerušení léčby a ve skupině na placebu byly tyto případy hlášeny u 3 pacientů (0,1 %). Počty pacientů bez diabetu, kteří hlásili závažné nežádoucí příhody infekcí močových cest nebo nežádoucích příhod vedoucích k ukončení léčby kvůli infekcím močových cest, byly mezi léčebnými skupinami podobné (6 [0,9%] oproti 4 [0,6%] pro závažné nežádoucí příhody a 1 [0,1%] oproti 0 u nežádoucích příhod vedoucích k ukončení léčby ve skupinách s dapagliflozinem, resp. s placebem).

Zvýšený kreatinin
Nežádoucí účinky související se zvýšeným kreatininem byly seskupeny (např. snížená renální clearance kreatininu, renální insuficience, zvýšený kreatinin v krvi a snížená glomerulární filtrační rychlost). V souhrnné bezpečnostní analýze 13 studií byly takto seskupené nežádoucí účinky hlášeny u 3,2 %, resp. 1,8 % pacientů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. U pacientů s normální funkcí ledvin nebo lehkým poškozením funkce ledvin (výchozí hodnota eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2) bylo toto seskupení nežádoucích účinků hlášeno u 1,3 %, resp. 0,8 % pacientů, kteří užívali dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Tyto nežádoucí účinky byly častější u pacientů s výchozí hodnotou eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m^2 (18,5 % u dapagliflozin 10 mg vs. 9,3 % u placeba).

Další vyšetření pacientů, u kterých se projevily renální nežádoucí účinky, prokázalo, že u většiny z nich došlo ke změně sérového kreatininu ≤ 44 mikromolů/l (≤ 0,5 mg/100 ml) proti výchozí hodnotě. Tento vzestup kreatininu byl obvykle přechodný v průběhu probíhající léčby nebo reverzibilní po přerušení léčby.

Ve studii DECLARE, zahrnující starší pacienty a pacienty s poruchou funkce ledvin (eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m^2), klesala hodnota eGFR v čase v obou léčebných skupinách. Po 1 roce byla průměrná hodnota eGFR mírně nižší a po 4 letech byla průměrná hodnota eGFR mírně vyšší ve skupině s dapagliflozinem ve srovnání se skupinou s placebem.

Ve studiích DAPA-HF a DELIVER se v průběhu času snižovala hodnota eGFR jak ve skupině s dapagliflozinem, tak ve skupině s placebem. Ve studii DAPA-HF byl počáteční pokles průměrné hodnoty eGFR -4,3 ml/min/1,73 m^2 ve skupině s dapagliflozinem a -1,1 ml/min/1,73 m^2 ve skupině s placebem. Po 20 měsících byla změna eGFR mezi léčebnými skupinami od výchozí hodnoty podobná: -5,3 ml/min/1,73 m^2 pro dapagliflozin a -4,5 ml/min/1,73 m^2 pro placebo. Ve studii DELIVER byl pokles průměrné hodnoty eGFR po jednom měsíci -3,7 ml/min/1,73 m^2 ve skupině s dapagliflozinem a -0,4 ml/min/1,73 m^2 ve skupině s placebem. Po 24 měsících byla změna eGFR mezi léčebnými skupinami od výchozí hodnoty podobná: -4,2 ml/min/1,73 m^2 ve skupině s dapagliflozinem a -3,2 ml/min/1,73 m^2 ve skupině s placebem.

Ve studii DAPA-CKD se v průběhu času snižovala hodnota eGFR jak ve skupině s dapagliflozinem, tak ve skupině s placebem. Počáteční pokles (den 14) průměrné hodnoty eGFR byl -4,0 ml/min/1,73 m^2 ve skupině s dapagliflozinem a -0,8 ml/min/1,73 m^2 ve skupině s placebem. Po 28 měsících byla změna eGFR od výchozí hodnoty -7,4 ml/min/1,73 m^2 ve skupině s dapagliflozinem a -8,6 ml/min/1,73 m^2 ve skupině s placebem.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil dapagliflozinu pozorovaný v klinické studii u dětí ve věku 10 let a starších s diabetes mellitus 2. typu (viz bod 5.1) byl podobný profilu pozorovanému v klinických studiích u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím
webového formuláře:
sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Dapagliflozin nevykazuje žádnou toxicitu u zdravých subjektů po podání jednotlivých dávek až 500 mg (50násobek maximální doporučené dávky pro člověka). Subjekty hodnocení měly detekovatelnou glukózu v moči po dobu závislou na podané dávce (alespoň 5 dnů po podání dávky 500 mg), nebyla hlášena dehydratace, hypotenze nebo elektrolytová nerovnováha ani žádný klinicky významný vliv na interval QTc. Výskyt hypoglykemie byl podobný jako u placeba. V klinických studiích u zdravých dobrovolníků a subjektů s diabetem 2. typu, kterým byly podávány dávky až 100 mg (10násobek doporučené denní dávky pro člověka) jednou denně po dobu 2 týdnů byl výskyt hypoglykemie mírně vyšší než u placeba a bez závislosti na podávané dávce. Frekvence nežádoucích příhod včetně dehydratace nebo hypotenze byla podobná jako u placeba a nebyly zjištěny žádné na dávce závislé klinicky významné změny laboratorních hodnot včetně sérových elektrolytů a biologických ukazatelů funkce ledvin.

V případě předávkování je třeba zahájit vhodnou podpůrnou léčbu podle klinického stavu pacienta. Možnost odstranění dapagliflozinu hemodialýzou nebyla studována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu, inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), ATC kód: A10BK01

Mechanismus účinku

Dapagliflozin je velmi účinný (K_i 0,55 nM), selektivní a reverzibilní inhibitor SGLT2.

Inhibice SGLT2 dapagliflozinem snižuje reabsorpci glukózy z glomerulárního filtrátu v proximálním renálním tubulu při souběžném snížení reabsorpce sodíku, což má za následek vylučování glukózy močí a osmotickou diurézu. Dapagliflozin proto zvyšuje přísun sodíku do distálního tubulu, který zvyšuje tubulo-glomerulární zpětnou vazbu a snižuje intraglomerulární tlak. To v kombinaci s osmotickou diurézou vede ke snížení objemového přetížení, snížení krevního tlaku a snížení předtížení (preload) i dotížení (afterload), což může mít příznivý vliv na remodelaci srdce a diastolickou funkci a zachování funkce ledvin. Přínosy dapagliflozinu pro srdce a ledviny nezávisí pouze na snížení glykemie a nejsou omezeny pouze na pacienty s diabetem, jak bylo prokázáno ve studiích DAPA-HF, DELIVER a DAPA-CKD. Mezi další účinky patří zvýšení hematokritu a snížení tělesné hmotnosti.

Dapagliglozin zlepšuje plazmatické koncentrace glukózy jak nalačno, tak po jídle tím, že snižuje reabsorpci glukózy v ledvinách vedoucí k vylučování glukózy močí. Toto vylučování glukózy (glukosurický účinek) lze pozorovat po podání první dávky, přetrvává po celý 24hodinový dávkový interval a udržuje se po dobu trvání léčby. Množství glukózy odstraněné tímto mechanismem ledvinami závisí na koncentraci glukózy a GFR. U subjektů s normální glykemií má dapagliflozin nízkou tendenci vyvolávat hypoglykemii. Dapagliflozin nemá vliv na normální endogenní tvorbu glukózy jako reakci na hypoglykemii. Dapagliflozin účinkuje nezávisle na sekreci inzulinu a účinku inzulinu. V klinických studiích s dapagliflozinem bylo pozorováno zlepšení v modelu homeostázy hodnotícím funkci beta buněk (HOMA beta-cell).

SGLT2 jsou selektivně exprimovány v ledvinách. Dapagliflozin neinhibuje jiné transportéry pro glukózu důležité pro transport glukózy do periferních tkání a je > 1400krát selektivnější pro SGLT2 než pro SGLT1, hlavní transportér v zažívacím traktu zodpovědný za absorpci glukózy.

Farmakodynamické účinky

U zdravých dobrovolníků a u pacientů s diabetem 2. typu bylo pozorováno zvýšené vylučování glukózy močí po podání dapagliflozinu. U subjektů s diabetes mellitus 2. typu bylo pozorováno vylučování přibližně 70 g glukózy do moči za den (odpovídající 280 kcal/den) po podávání dapagliflozinu 10 mg denně po dobu 12 týdnů. Průkaz dlouhodobé exkrece glukózy byl podán u subjektů s diabetem 2. typu, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg po dobu 2 let.

Tato exkrece glukózy do moči po podávání dapagliflozinu u subjektů s diabetem 2. typu je též výsledkem osmotické diurézy a zvýšení objemu moči. Zvýšení objemu moči u subjektů s diabetem 2. typu léčených dapagliflozinem 10 mg bylo po 12 týdnech trvalé a dosahovalo přibližně 375 ml/den. Zvýšení objemu moči bylo doprovázeno malým a přechodným zvýšením vylučování sodíku do moči, které nemělo za následek změny sérových koncentrací sodíku.

Přechodně (po dobu 3-7 dnů) bylo zvýšeno též vylučování kyseliny močové do moči a bylo doprovázeno trvalým snížením sérové koncentrace kyseliny močové. Po 24 týdnech bylo snížení sérové koncentrace kyseliny močové v rozmezí -48,3 až -18,3 mikromolů/l (-0,87 až – 0,33 mg/100 ml).

Klinická účinnost a bezpečnost

Diabetes mellitus 2. typu

Nedílnou součástí léčby diabetu 2. typu je jak zlepšení glykemické kontroly, tak snížení kardiovaskulární a renální morbidity a mortality.

Bylo provedeno čtrnáct dvojitě zaslepených randomizovaných kontrolovaných klinických studií u 7056 dospělých subjektů s diabetes mellitus 2. typu za účelem zhodnocení účinnosti na glykemii a bezpečnosti dapagliflozinu; dapagliflozin byl v těchto studiích podáván celkem 4737 subjektům. Ve 12 studiích byla doba léčby 24 týdnů, v 8 studiích s dlouhodobým pokračováním v rozmezí od 24 do 80 týdnů (až do celkové doby trvání studie 104 týdnů), jedna studie s 28týdenní dobou léčby a jedna studie trvala 52 týdnů s dlouhodobým prodloužením studie o 52 a 104 týdnů (celková doba trvání studie 208 týdnů). Průměrná doba trvání diabetu byla v rozmezí 1,4 až 16,9 roku. Padesát procent (50 %) subjektů mělo lehkou poruchu funkce ledvin a 11 % středně těžkou poruchu funkce ledvin. 51 % subjektů byli muži, 84 % subjektů běloši, 8 % asiaté, 3 % černoši a 3 % subjektů jiné rasy. Osmdesát jedna procent (81 %) subjektů mělo index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 27. Dále byly provedeny dvě 12týdenní, placebem kontrolované studie u pacientů s neadekvátně kontrolovaným diabetem a hypertenzí.

Byla provedena studie kardiovaskulárních „outcomes“ (DECLARE) s dapagliflozinem 10 mg ve srovnání s placebem u 17160 pacientů s diabetem 2. typu, kteří měli nebo neměli potvrzené kardiovaskulární onemocnění, aby se vyhodnotil účinek na kardiovaskulární a renální příhody.

Kontrola glykemie
Monoterapie
U subjektů s diabetem 2. typu a neadekvátní kontrolou glykemie byla provedena dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná 24týdenní studie (s dalším obdobím rozšíření) ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti dapagliflozinu v monoterapii. Léčba dapagliflozinem jednou denně vedla ke statisticky významnému ($p < 0,0001$) snížení HbA1c ve srovnání s placebem (Tabulka 2).

V období rozšíření studie bylo snížení HbA1c trvalé až do týdne 102 (-0,61 %, resp. -0,17 % po úpravě průměrné změny ve srovnání s výchozí hodnotou pro dapagliflozin 10 mg, resp. placebo).

Tabulka 2. Výsledky ve 24. týdnu (LOCF[a]) placebem kontrolované studie s dapagliflozinem v monoterapii.

	Monoterapie	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**
N[b]	70	75
HbA1c (%)		
Výchozí (průměr)	8,01	7,79
Změna od výchozí hodnoty[c]	-0,89	-0,23
Rozdíl ve srovnání s placebem[c] (95% CI)	-0,66[*] (-0,96; -0,36)	
Subjekty (%), které dosáhly: HbA1c < 7 % po úpravě na výchozí hodnotu	50,8[§]	31,6
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí (průměr)	94,13	88,77
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou[c]	-3,16	-2,19
Změna proti placebu[c] (95% CI)	-0,97 (-2,20; -0,25)	

[a]LOCF: Poslední provedené sledování (před podáním záchranné léčby u rizikových subjektů)
[b]Všechny randomizované subjekty, kterým byla podána alespoň jedna dávka studijního léčivého přípravku v krátkodobém dvojitě zaslepeném uspořádání
[c]Nejmenší čtverec průměrné hodnoty upravené na výchozí hodnotu
[*]hodnota p < 0,0001 proti placebu
[§] Nebylo hodnoceno z pohledu statistické významnosti, což je důsledkem sekvenčního testování sekundárních cílových parametrů.

Přídavná kombinovaná léčba

V 52týdenní klinické studii non-inferiority s aktivní kontrolou (s prodloužením studie o 52 a 104 týdnů) byl u subjektů s neadekvátní kontrolou glykemie (HbA1c > 6,5 % a ≤ 10 %) hodnocen dapagliflozin jako přídavná léčba k metforminu ve srovnání s derivátem sulfonylmočoviny (glipizid). Ve srovnání s glipizidem výsledky ukázaly podobné průměrné snížení HbA1c v týdnu 52 (non-inferioritu) ve srovnání s výchozí hodnotou (Tabulka 3). Ve 104. týdnu byla upravená průměrná změna HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou –0,32 % pro dapagliflozin a –0,14 % pro glipizid. V 208. týdnu byla upravená průměrná změna HbA1c –0,10 % pro dapagliflozin a 0,20 % pro glipizid. V 52. týdnu, resp. 104. týdnu, resp. 208. týdnu byl ve skupině léčené dapagliflozinem (3,5 %, resp. 4,3 %, resp. 5,0 %) zaznamenán významně menší podíl subjektů s alespoň jednou příhodou hypoglykemie ve srovnání se skupinou léčenou glipizidem (40,8 %, resp. 47,0 %, resp. 50 %). Ve 104. týdnu, resp. 208. týdnu zůstávalo ve studii 56,2 %, resp. 39,7 % subjektů léčených dapagliflozinem a 50,0 %, resp. 34,6 % subjektů léčených glipizidem.

Tabulka 3. Výsledky v 52. týdnu (LOCF[a]) v klinické studii s aktivní kontrolou srovnávající dapagliflozin a glipizid jako přídavnou léčbu k metforminu

Parametr	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N[b]	400	401
HbA1c (%)		
Výchozí hodnota (průměr)	7,69	7,74
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou[c]	-0,52	-0,52
Rozdíl vs. glipizid + metformin[c]	0,00[d]	
(95% CI)	(-0,11; 0,11)	
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)	88,44	87,60
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou[c]	-3,22	1,44
Rozdíl vs. glipizid + metformin	-4,65[*]	
(95% CI)	(-5,14; -4,17)	

[a]LOCF: Poslední provedené sledování
[b]Randomizované a léčené subjekty s výchozí a alespoň jednou další naměřenou hodnotou účinnosti
[c]Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu
[d]Není inferiorní vůči glipizid + metformin
[*]hodnota $p < 0,0001$

Ve 24. týdnu studie bylo prokázáno statisticky významné snížení HbA1c po podávání dapagliflozinu jako přídavné léčby k metforminu, glimepiridu, metforminu a derivátu sulfonylmočoviny, sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu) nebo inzulinu ve srovnání se subjekty, kterým bylo podáváno placebo ($p < 0,0001$; Tabulky 4, 5 a 6).

Snížení hodnot HbA1c bylo trvalé i ve 24. týdnu ve studiích s kombinovanou léčbou (glimepirid a inzulin) s 48týdenními údaji (glimepirid) a až 104týdenními údaji (inzulin). Pokud byl dapagliflozin 10 mg, resp. placebo přidáván k sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu) byla upravená průměrná změna ve 48. týdnu ve srovnání s výchozí hodnotou –0,30 %, resp. 0,38 %. Ve studii přidání k metforminu bylo snížení HbA1c dále trvalé i ve 102. týdnu (-0,78 %, resp. 0,02 % pro upravenou průměrnou změnu ve srovnání s výchozí hodnotou pro dapagliflozin 10 mg, resp. placebo). Ve 104. týdnu pro inzulin (s nebo bez dalších perorálních léčivých přípravků snižujících hladinu glukózy) bylo upravená průměrná změna snížení HbA1c –0,71 %, resp. –0,06 % pro dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Ve 48. týdnu, resp. 104. týdnu byla dávka inzulinu u subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg ve srovnání s výchozí dávkou stabilní na průměrné dávce 76 IU/den. V placebo skupině bylo ve 48. týdnu, resp. 104. týdnu zaznamenáno zvýšení průměrné dávky o 10,5 IU/den, resp. 18,3 IU/den ve srovnání s výchozí hodnotou (průměrná střední dávka 84, resp. 92 IU/den). Podíl subjektů pokračujících ve studii ve 104. týdnu byl ve skupině s dapagliflozinem 10 mg 72,4 %, resp. 54,8 % v placebové skupině.

Tabulka 4. Výsledky 24týdenních (LOCF[a]) placebem kontrolovaných studií s dapagliflozinem přidaným k metforminu nebo sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu)

	Kombinace přidání k			
	Metformin[1]		**Inhibitor DPP-4 (sitagliptin[2]) ± metformin[1]**	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**	**Dapagliflozin 10 mg**	**Placebo**
N[b]	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Výchozí hodnota (průměr)	7,92	8,11	7,90	7,97
Změna vs. výchozí hodnota	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Rozdíl vs. placebo[c] (95% CI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
Subjekty (%), které dosáhly: HbA1c < 7 %				
Upraveno na výchozí hodnotu	40,6**	25,9*		
Tělesná hmotnost (kg)				
Výchozí hodnota (průměr)	86,28	87,74	91,02	89,23
Změna vs. výchozí hodnota	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Rozdíl vs. placebo[c] (95% CI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

[1]Metformin ≥ 1500 mg/den
[2]Sitagliptin 100 mg/den
[a]LOCF: Poslední provedené sledování (před podáním záchranné léčby u rizikových subjektů)
[b]Všechny randomizované subjekty, kterým byla podána alespoň jedna dávka studijní léčby ve dvojitě zaslepené klinické studii v krátkodobé dvojitě zaslepené části
[c]Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu
*hodnota p < 0,0001 vs. placebo + perorální přípravek snižující hladinu glukózy
**hodnota p < 0,05 vs. placebo + perorální přípravek snižující hladinu glukózy

Tabulka 5. Výsledky 24týdenních placebem kontrolovaných klinických studií s dapagliflozinem přidaným k derivátu sulfonylmočoviny (glimepirid) nebo metforminu a derivátu sulfonylmočoviny

	Kombinace přidání k			
	Derivát sulfonylmočoviny (glimepirid[1])		Derivát sulfonylmočoviny + metformin[2]	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**	**Dapagliflozin 10 mg**	**Placebo**
N[a]	151	145	108	108
HbA1c (%)[b]				
Výchozí hodnota (průměr)	8,07	8,15	8,08	8,24
Změna vs. výchozí hodnota[c]	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Rozdíl vs. placebo[c] (95% CI)	-0,68* (-0,86; -0,51)		-0,69* (-0,89; -0,49)	
Subjekty (%), které dosáhly:				
HbA1c < 7% (LOCF)[d] Upraveno na výchozí hodnotu	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Tělesná hmotnost (kg) (LOCF)[d]				
Výchozí hodnota (průměr)	80,56	80,94	88,57	90,07
Změna vs. výchozí hodnota[c]	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Rozdíl vs. placebo[c] (95% CI)	-1,54* (-2,17; -0,92)		-2,07* (-2,79; -1,35)	

[1]Glimepirid 4 mg/den
[2]Metformin (léková forma s okamžitým nebo postupným uvolňováním) ≥ 1500 mg/den plus maximálně tolerovaná dávka, která musí být alespoň polovinou maximální dávky derivátu sulfonylmočoviny po dobu nejméně 8 týdnů před zařazením do studie.
[a]Randomizovaní a léčení pacienti s výchozí hodnotou a alespoň jednou další hodnotou měření účinnosti
[b]Sloupce 1 a 2, HbA1c analyzovaná za použití LOCF (viz vysvětlivka d); sloupce 3 a 4, HbA1c analyzovaná za použití LRM (viz vysvětlivka e)
[c]Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu
[d]LOCF: Poslední provedené sledování (před podáním záchranné léčby u rizikových subjektů)
[e]LRM: Longitudinální analýza opakovaných měření
*p-hodnota < 0,0001 versus placebo + perorální přípravek(ky) snižující hladinu glukózy

Tabulka 6. Výsledky ve 24. týdnu (LOCF[a]) v placebem kontrolované klinické studii s dapagliflozinem v kombinaci s inzulinem (samotným nebo v kombinaci s přípravky snižujícími hladinu glukózy)

Parametr	Dapagliflozin 10 mg + inzulin[1] ± perorální přípravky snižující hladinu glukózy[2]	Placebo + inzulin[1] ± perorální přípravky snižující hladinu glukózy[2]
N[b]	194	193
HbA1c (%)		
Výchozí hodnota (průměr)	8,58	8,46
Změna vs. výchozí hodnota[c]	-0,90	-0,30
Rozdíl vs. placebo[c]	-0,60*	
(95% CI)	(-0,74; -0,45)	
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)	94,63	94,21
Změna vs. výchozí hodnota[c]	-1,67	0,02
Rozdíl vs. placebo[c]	-1,68*	
(95% CI)	(-2,19; -1,18)	
Průměrná denní dávka inzulinu (IU)[1]		
Výchozí hodnota (průměr)	77,96	73,96
Změna vs. výchozí hodnota[c]	-1,16	5,08
Rozdíl vs. placebo[c]	-6,23*	
(95% CI)	(-8,84; -3,63)	
Subjekty s průměrným snížením denní dávky inzulinu alespoň o 10 % (%)	19,7**	11,0

[a]LOCF: Poslední provedené sledování (před podáním nebo v době první titrace inzulinu směrem nahoru, pokud bylo třeba)
[b]Všechny randomizované subjekty, kterým byla podána alespoň jedna dávka studijní léčby ve dvojitě zaslepeném uspořádání v průběhu krátkodobé dvojitě zaslepené části klinické studie
[c]Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu a přítomnost léčivého přípravku snižujícího hladinu glukózy
*hodnota $p < 0,0001$ vs. placebo + inzulin ± perorální přípravek snižující hladinu glukózy
**hodnota $p < 0,05$ vs. placebo + inzulin ± perorální přípravek snižující hladinu glukózy
[1]Režimy titrace inzulinu směrem nahoru (včetně krátkodobě účinného, středně dlouhodobě účinného a základního inzulinu) byly možné pouze tehdy, pokud subjekty splnily předem definovaná kritéria FPG.
[2]Na počátku bylo 50 % subjektů pouze na monoterapii inzulinem; 50 % bylo na 1 nebo 2 perorálních přípravcích snižujících hladinu glukózy v kombinaci s inzulinem: z této druhé skupiny bylo 80 % na samotném metforminu, 12 % na metforminu v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny a zbytek na jiných perorálních přípravcích snižujících hladinu glukózy.

V kombinaci s metforminem u dříve neléčených pacientů

Celkem 1236 dříve neléčených pacientů s neadekvátní kontrolou diabetu 2. typu (HbA1c ≥ 7,5 % a ≤ 12 %) se zúčastnilo dvou studií s aktivní kontrolou trvajících 24 týdnů, které hodnotily účinnost a bezpečnost dapagliflozinu (5 mg nebo 10 mg) v kombinaci s metforminem u dříve neléčených pacientů ve srovnání s léčbou jednotlivými léčivými látkami.

Léčba dapagliflozinem 10 mg v kombinaci s metforminem (až 2000 mg denně) přinesla významné zlepšení hodnoty HbA1c ve srovnání s podáváním jednotlivých složek (Tabulka 7) a vedla k vyššímu snížení plazmatické glukózy nalačno (FPG) (ve srovnání s podáváním jednotlivých složek) a tělesné hmotnosti (ve srovnání s metforminem).

Tabulka 7 Výsledky ve 24. týdnu (LOCF[a]) ve studii s aktivní kontrolou kombinované léčby dapagliflozinem a metforminem u dříve neléčených pacientů

Parametr	Dapagliflozin 10 mg + Metformin	Dapagliflozin10 mg	Metformin
N[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Výchozí hodnota (průměr)	9,10	9,03	9,03
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou[c]	-1,98	-1,45	-1,44
Rozdíl ve srovnání s dapagliflozinem[c] (95 % CI)	-0,53* (-0,74; -0,32)		
Rozdíl ve srovnání s metforminem[c] (95 % CI)	-0,54* (-0,75; -0,33)	-0,01 (-0,22; 0,20)	

[a]LOCF: poslední provedené sledování (před záchrannou léčbou pro potřebné pacienty)
[b]Všichni randomizovaní pacienti, kteří užili alespoň jednu dávku dvojitě zaslepeného studijního léčivého přípravku během krátkodobého dvojitě zaslepeného období.
[c]Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.
*Hodnota p < 0,0001

Kombinovaná léčba s exenatidem s prodlouženým uvolňováním
Ve 28týdenní dvojitě zaslepené studii s aktivní kontrolou byla srovnávána kombinace dapagliflozinu a exenatidu s prodlouženým uvolňováním (agonista receptoru GLP-1) se samotným dapagliflozinem, resp. samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním u subjektů s nedostatečnou kontrolou glykemie na samotném metforminu (HbA1c ≥ 8 % a ≤ 12 %). Všechny léčebné skupiny zaznamenaly snížení hodnoty HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou. Skupina s kombinovanou léčbou dapagliflozinem 10 mg a exenatidem s prodlouženým uvolňováním vykazovala vyšší snížení hodnoty HbA1c od výchozí hodnoty ve srovnání s podáním samotného dapagliflozinu, resp. s podáním samotného exenatidu s prodlouženým účinkem (Tabulka 8).

Tabulka 8. Výsledky jedné 28týdenní studie s dapagliflozinem a exenatidem s prodlouženým uvolňováním ve srovnání se samotným dapagliflozinem, resp. se samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním, v kombinaci s metforminem (intent to treat pacienti)

Parametr	Dapagliflozin 10 mg QD + exenatid 2 mg s prodlouženým uvolňováním QW	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW	Exenatid 2 mg s prodlouženým uvolňováním QW + placebo QD
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Výchozí hodnota (průměr)	9,29	9,25	9,26
Změna vs. výchozí hodnota[a]	-1,98	-1,39	-1,60
Průměrný rozdíl změny ve srovnání s výchozí hodnotou pro kombinaci a samotný léčivý přípravek (95% CI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Subjekty, které dosáhly HbA1c · 7 % (%)	44,7	19,1	26,9
Tělesná váha (kg)			
Výchozí hodnota (průměr)	92,13	90,87	89,12
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou[a]	-3,55	-2,22	-1,56
Průměrný rozdíl změny ve srovnání s výchozí hodnotou pro kombinaci a samotný léčivý přípravek (95% CI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD = jednou denně, QW = jednou týdně, N = počet pacientů, CI = interval spolehlivosti
[a] Upravené průměry nejmenších čtverců (LS průměry) a rozdíl(y) léčebných skupin pro změnu ve srovnání s výchozí hodnotou ve 28. týdnu jsou modelovány za pomoci smíšeného modelu s opakovaným měřením (MMRM) zahrnujícím léčbu, oblast, stratifikaci výchozí hodnoty HbA1c (< 9,0 % nebo ≥ 9,0 %), týden a interakci podle týdne léčby jako fixní faktory a výchozí hodnoty jako kovariační faktory.
* $p < 0,001$, ** $p < 0,01$
Všechny hodnoty p jsou upraveny na multiplicitu.
Analýza nezahrnuje měření po záchranné léčbě a po předčasném ukončení léčby studijním léčivým přípravkem.

Hladina plazmatické glukózy nalačno
Léčba dapagliflozinem 10 mg v monoterapii nebo po přidání k metforminu, glimepiridu, metforminu a derivátu sulfonylmočoviny, sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu) nebo inzulinu vedla ke statisticky významnému snížení FPG (-1,90 až -1,20 mmol/l [-34,2 až –21,7 mg/100 ml] ve srovnání s placebem (-0,33 až 0,21 mmol/l [-6,0 až 3,8 mg/100 ml]. Tento účinek byl pozorován 1. týden a udržel se ve studiích trvajících 104 týdny.

Kombinovaná léčba dapagliflozinem 10 mg a exenatidem s prodlouženým uvolňováním vedla k významně většímu snížení FPG ve 28. týdnu: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl) ve srovnání se samotným dapagliflozinem -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) $p < 0,001$), resp. samotným exenatidem -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) ($p < 0,001$).

Ve studii zaměřené na pacienty s diabetem s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m^2, vedla léčba dapagliflozinem ke snížení FPG ve 24. týdnu: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) ve srovnání s -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) pro placebo ($p = 0,001$).

Postprandiální hladina glukózy
Léčba dapagliflozinem 10 mg přidaným ke glimepiridu vedla ke statisticky významnému snížení hladiny glukózy 2 hodiny po jídle po 24 týdnech a účinek se udržel i po 48 týdnech.

Léčba dapagliflozinem 10 mg přidaným k sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu) vedla po 24 týdnech ke snížení postprandiální hladiny glukózy 2 hodiny po jídle a byla trvalá i po 48 týdnech.

Kombinovaná léčba dapagliflozinem 10 mg a exenatidem s prodlouženým uvolňováním vedla ve 28. týdnu k významně většímu snížení postprandiální hladiny glukózy 2 hodiny po jídle ve srovnání s kterýmkoli léčivým přípravkem samotným.

Tělesná hmotnost
Léčba dapagliflozinem 10 mg v monoterapii nebo jako přídavná léčba k metforminu, glimepiridu, metforminu a derivátu sulfonylmočoviny, sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu) nebo insulinu vedla ke statisticky významnému snížení tělesné hmotnosti po 24 týdnech ($p < 0,0001$, Tabulky 4 a 5). Po 48 týdnech byl rozdíl mezi dapagliflozinem přidaným k sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu) ve srovnání s placebem –2,22 kg. Tyto účinky byly trvalé v dlouhodobých studiích. Po 102 týdnech byl rozdíl pro dapagliflozin jako přídavné léčby k metforminu ve srovnání s placebem, resp. jako přídavné léčby k inzulinu –2,14, resp. –2,88 kg.

Podávání dapagliflozinu jako přídavné léčby k metforminu ve studii non-inferiority s aktivní kontrolou vedlo k významnému snížení tělesné hmotnosti o –4,65 kg po 52 týdnech ve srovnání s glipizidem ($p < 0,0001$, Tabulka 3), které bylo trvalé po 104 a 208 týdnech (-5,06 kg, resp. –4,38 kg).

Kombinace dapagliflozinu 10 mg a exenatidu s prodlouženým uvolňováním prokázala významně větší snížení tělesné hmotnosti ve srovnání s kterýmkoli léčivým přípravkem samotným (Tabulka 8).

Ve 24týdenní klinické studii se 182 diabetiky za použití dvouenergetické rentgenové absorpciometrie (DXA) k hodnocení složení těla bylo u kombinace dapagliflozin 10 mg plus metformin ve srovnání s placebem plus metformin prokázáno snížení tělesné hmotnosti a hmotnosti tělesného tuku měřeného metodou DXA, spíše než ztráta svalové tkáně nebo ztráta tekutin. V podstudii za použití zobrazení magnetickou rezonancí vedla léčba dapagliflozinem v kombinaci s metforminem k číselnému snížení viscerální tukové tkáně ve srovnání s léčbou placebem plus metformin.

Krevní tlak
V předem specifikované celkové analýze 13 placebem kontrolovaných klinických studií vedla léčba dapagliflozinem 10 mg ve 24. týdnu ke změně systolického, resp. diastolického krevního tlaku ve srovnání s výchozí hodnotou o –3,7 mmHg, resp. o –1,8 mmHg vs. –0,5 mmHg, resp. –-0,5 mmHg ve skupině, které bylo podáváno placebo. Podobný pokles byl pozorován po dobu až 104 týdnů.

Kombinovaná léčba dapagliflozinem 10 mg a exenatidem s prodlouženým uvolňováním vedla k významně většímu snížení systolického krevního tlaku ve 28. týdnu (-4,3 mmHg) ve srovnání se samotným dapagliflozinem (-1,8 mmHg, $p < 0,05$), resp. samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

Ve dvou 12týdenních, placebem kontrolovaných studiích bylo celkem 1062 pacientů s neadekvátně kontrolovaným diabetem typu 2 a hypertenzí (bez ohledu na prováděnou stabilní léčbu ACE inhibitory nebo blokátory receptoru pro angiotenzin v jedné studii a ACE inhibitory nebo blokátory receptoru pro angiotenzin plus jedno další antihypertenzivum v další studii) léčeno dapagliflozinem 10 mg nebo placebem. Léčba dapagliflozinem 10 mg plus obvyklá antidiabetická léčba vedla v týdnu 12 u obou studií ke zlepšení HbA1c a ke snížení systolického krevního tlaku korigovaného na placebo v průměru o 3,1, resp. 4,3 mmHg.

Ve studii zaměřené na pacienty s diabetem s eGFR $\geq$ 45 až < 60 ml/min/1,73 m^2, vedla léčba dapagliflozinem ke snížení systolického krevního tlaku v sedě ve 24. týdnu: -4,8 mmHg ve srovnání s -1,7 mmHg pro placebo ($p < 0,05$).

Kontrola glykemie u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin CKD 3A (eGFR $\geq$ 45 až < 60 ml/min/1,73 m^2)
Účinnost dapagliflozinu byla hodnocena ve studii zaměřené na pacienty s diabetem s eGFR $\geq$ 45 až < 60 ml/min/1,73 m^2, kteří měli nedostatečnou kontrolu glykemie při obvyklé péči. Léčba dapagliflozinem vedla ke snížení HbA1c a tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem (Tabulka 9).

Tabulka 9. Výsledky placebem kontrolované studie dapagliflozinu u pacientů s diabetem s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m² ve 24. týdnu

	Dapagliflozin[a] 10 mg	Placebo[a]
N[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Výchozí hodnota (průměr)	8,35	8,03
Změna od výchozí hodnoty[b]	-0,37	-0,03
Rozdíl od placeba[b]	-0,34*	
(95% CI)	(-0,53; -0,15)	
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)	92,51	88,30
Procentuální změna od výchozí hodnoty[c]	-3,42	-2,02
Rozdíl v procentuální změně od placeba[c]	-1,43*	
(95% CI)	(-2,15; -0,69)	

[a] Metformin nebo metformin hydrochlorid byly součástí obvyklé péče u 69,4 %, resp. 64,0 % pacientů na dapagliflozinu, resp. placebu.
[b] Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu
[c] Odvozeno od průměru nejmenších čtverců upravených na výchozí hodnotu
* $p < 0,001$

Pacienti s bazální hodnotou HbA1c ≥ 9 %
Podle předem specifikované analýzy subjektů s bazální hodnotou HbA1c ≥ 9,0 % vedla léčba dapagliflozinem 10 mg v monoterapii ke statisticky významnému snížení HbA1c ve 24. týdnu (upravená průměrná změna proti výchozí hodnotě: - 2,04 %, resp. 0,19 % pro dapagliflozin 10 mg, resp. placebo) a jako přídavná léčba k metforminu (upravená průměrná změna proti výchozí hodnotě: - 1,32 %, resp. - 0,53 % pro dapagliflozin, resp. placebo).

Kardiovaskulární a renální „outcomes“
Vliv dapagliflozinu na kardiovaskulární „outcomes“ (DECLARE) byla mezinárodní multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie provedená za účelem zjištění vlivu dapagliflozinu na kardiovaskulární „outcomes“ ve srovnání s placebem, když byl dapagliflozin přidán ke standardní léčbě. Všichni pacienti měli diabetes mellitus 2. typu a buďto nejméně dva další kardiovaskulární rizikové faktory (věk ≥ 55 let u mužů nebo ≥ 60 let u žen a jeden nebo více dalších rizikových faktorů jako je dyslipidemie, hypertenze nebo současné používání tabáku) nebo potvrzené kardiovaskulární onemocnění.

Z celkového počtu 17160 randomizovaných pacientů mělo 6974 pacientů (40,6 %) potvrzené kardiovaskulární onemocnění a 10186 pacientů (59,4%) nemělo potvrzené kardiovaskulární onemocnění. 8582 pacientů bylo randomizováno do ramene s dapagliflozinem 10 mg a 8578 pacientů do ramene s placebem a pacienti byli sledováni po dobu 4,2 let (medián).

Průměrný věk studované populace byl 63,9 let; 37,4 % ženského pohlaví. Celkem 22,4 % mělo diabetes po dobu ≤ 5 let, průměrné trvání diabetu bylo 11,9 let. Průměrná hodnota HbA1c byla 8,3 % a průměrná hodnota BMI byla 32,1 kg/m².

Na začátku studie mělo 10,0 % pacientů v anamnéze srdeční selhání. Průměrná hodnota eGFR byla 85,2 ml/min/1,73 m²; 7,4 % pacientů mělo hodnotu eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a 30,3 % pacientů mělo mikro- nebo makroalbuminurii (UACR ≥ 30 až ≤ 300 mg/g nebo > 300 mg/g).

Na začátku studie většina pacientů (98 %) užívala jeden nebo více léčivých přípravků k léčbě diabetu včetně metforminu (82 %), inzulinu (41 %) a derivátů sulfonylmočoviny 43 %.

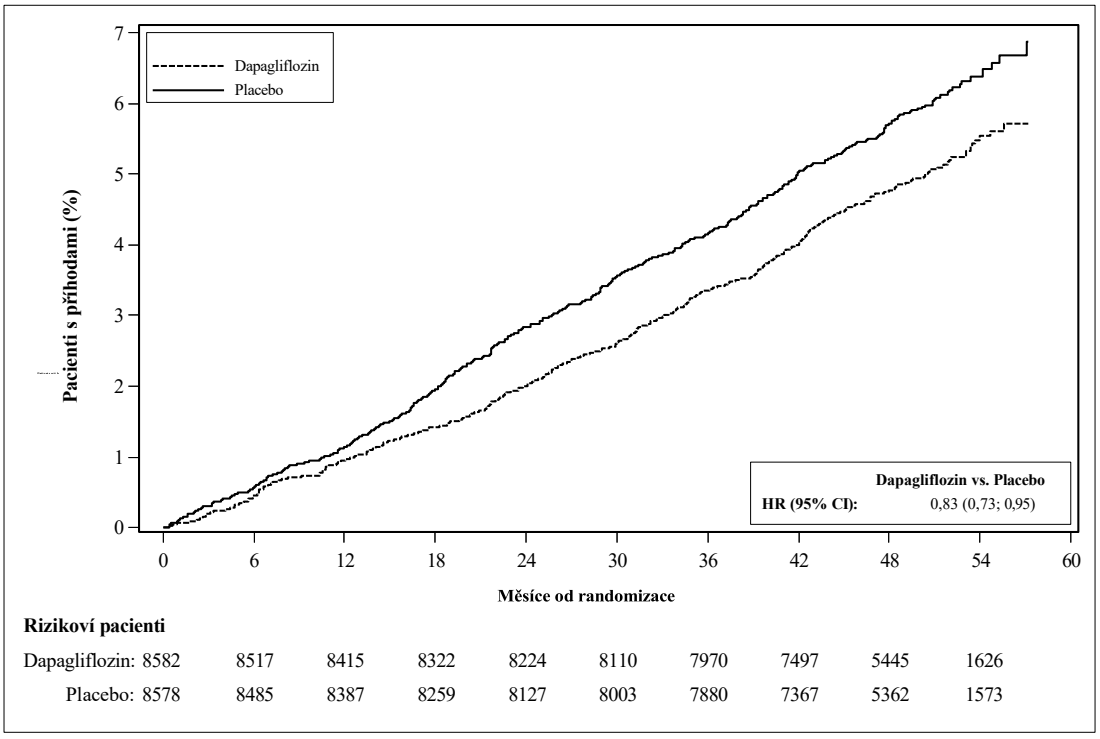
Primárními cílovými parametry byly čas do první složené příhody úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu nebo ischemická cévní mozková příhoda (MACE) a čas do první složené příhody hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Sekundárními cílovými parametry byly složený renální cílový parametr a úmrtí ze všech příčin.

Závažné kardiovaskulární příhody
Byla prokázána non-inferiorita dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem u složeného parametru úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu nebo ischemické cévní mozkové příhody (jednostranná hodnota p < 0,001).

Srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin
Dapagliflozin 10 mg prokázal superioritu ve srovnání s placebem v prevenci kombinované hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin (Obrázek 1). Rozdíl v léčebném účinku byl akcentován hospitalizacemi pro srdeční selhání a nebyl zjištěn pro úmrtí z kardiovaskulárních příčin (Obrázek 2).

Prospěch z léčby dapagliflozinem ve srovnání s placebem byl pozorován u pacientů s potvrzeným kardiovaskulárním onemocněním i bez kardiovaskulárního onemocnění, u pacientů se srdečním selháním i bez srdečního selhání na počátku léčby a byl konzistentní ve všech klíčových podskupinách zahrnujících věk, pohlaví, funkci ledvin (eGFR) a region.

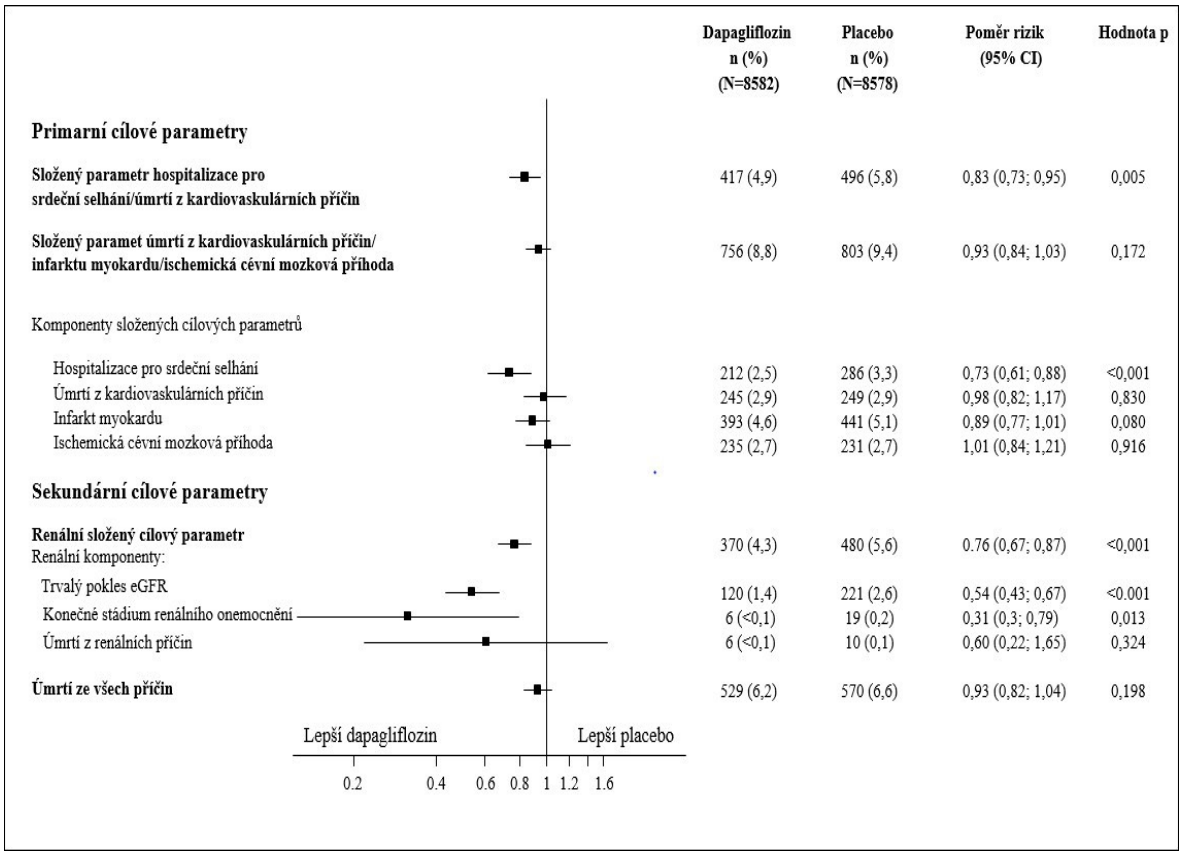
Obrázek 1: Čas do první hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin



Rizikoví pacienti zahrnují počet ohrožených pacientů na začátku sledovaného období.
HR=poměr rizik, CI=interval spolehlivosti.

Výsledky týkající se primárních a sekundárních cílových parametrů jsou uvedeny na Obrázku 2. Pro MACE nebyla prokázána superiorita dapagliflozinu ve srovnání s placebem (p = 0,172). Složený renální cílový parametr a mortalita ze všech příčin proto nebyly testovány jako součást konfirmační vyšetřovací metody.

Obrázek 2: Vliv léčby na primární složené cílové parametry a jejich komponenty, resp. sekundární cílové parametry a jejich komponenty



Složený renální cílový parametr definovaný jako: trvale potvrzený pokles ≥ 40 % eGFR na eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 a/nebo konečné stádium onemocnění ledvin (dialýza ≥ 90 dnů nebo transplantace ledvin, potvrzená hodnota eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2 trvale) a/nebo úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin.
Hodnoty p jsou oboustranné. Hodnoty p pro sekundární složené renální cílové parametry a jednotlivé komponenty jsou nominální. Nominální hodnoty p jsou také uvedeny pro jednotlivé komponenty. Čas do první příhody byl analyzován v modelu proporcionálních rizik dle Coxe. Počet prvních příhod pro jednotlivé komponenty je skutečný počet prvních příhod pro každou komponentu a nezvyšuje počet příhod ve složeném cílovém parametru.
CI=interval spolehlivosti

Nefropatie
Dapagliflozin snížil výskyt příhod složeného parametru potvrzeného trvalého poklesu eGFR, konečného stadia onemocnění ledvin a úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin. Rozdíl mezi skupinami byl ovlivněn zejména snížením výskytu příhod z renálních příčin; trvalým poklesem eGFR, konečným stádiem onemocnění ledvin a úmrtím z renálních příčin (Obrázek 2).

Poměr rizik (HR) pro dobu do nefropatie (trvalý pokles eGFR, konečné stádium onemocnění ledvin a úmrtí z renální příčiny) byl 0,53 (95 % CI 0,43; 0,66) pro dapagliflozin ve srovnání s placebem.

Dále dapagliflozin snížil nový výskyt trvalé albuminurie (HR 0,79 [95 % CI 0,72; 0,87]) a vedl k větší regresi makroalbuminurie (HR 1,82 [95 % CI 1,51; 2,20]) ve srovnání s placebem.

Srdeční selhání

Studie DAPA-HF: Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (LVEF ≤ 40 %)
Dapagliflozin a prevence nežádoucích „outcomes“ srdečního selhání (DAPA-HF) byla mezinárodní multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie u pacientů se srdečním selháním (New York Heart Association [NYHA] funkční třída II-IV) se sníženou ejekční frakcí (ejekční frakce levé komory [LVEF] ≤ 40 %) a zkoumala výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin a zhoršení srdečního selhání, k určení vlivu dapagliflozinu ve srovnání s placebem, pokud je dapagliflozin přidán k standardní základní léčbě.

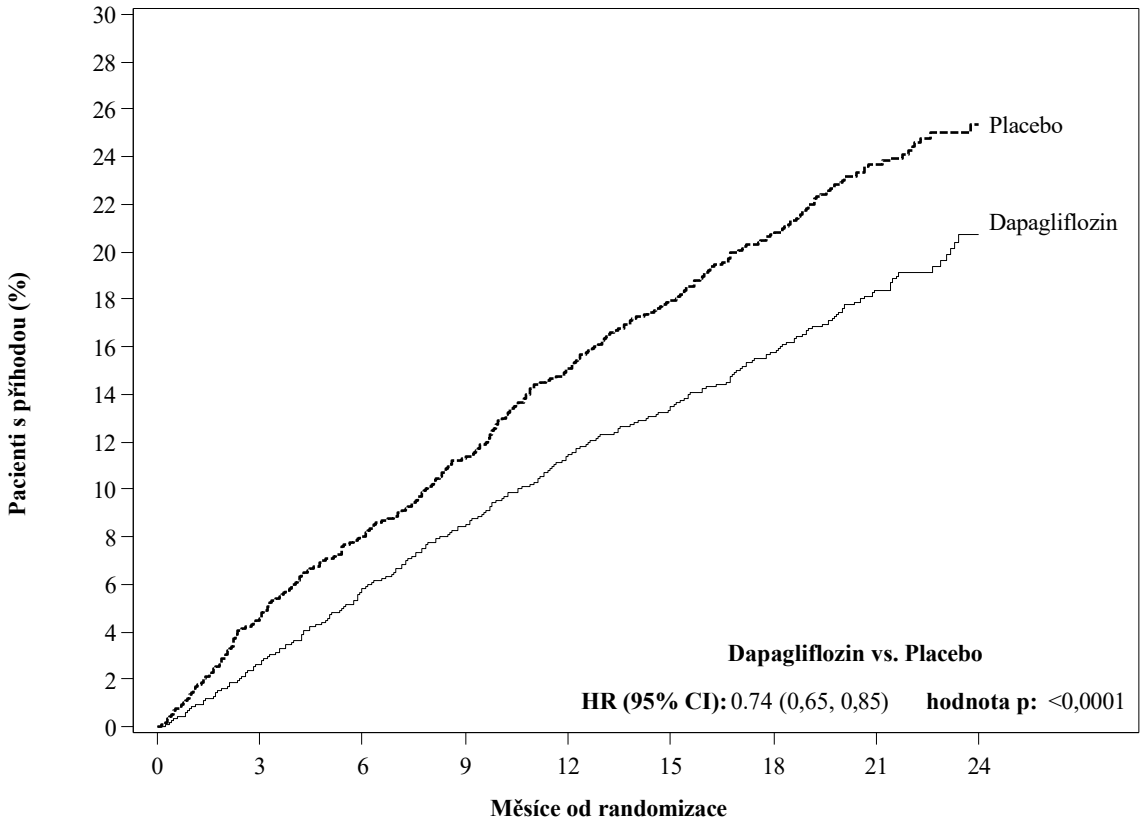
Z 4744 pacientů bylo 2373 pacientů randomizováno do skupiny s dapagliflozinem 10 mg a 2371 pacientů do skupiny s placebem a obě skupiny byly sledovány po dobu 18 měsíců (medián). Průměrný věk studované populace byl 66 let, muži tvořili 77 %.

Na začátku léčby bylo 67,5 % pacientů klasifikováno jako NYHA II, 31,6 % pacientů jako III a 0,9 % pacientů jako NYHA IV, medián LVEF byl 32 %, 56 % srdečních selhání bylo z ischemických příčin, 36 % srdečních selhání z neischemických příčin a 8 % srdečních selhání bylo neznámé etiologie. V každé léčebné skupině mělo 42 % pacientů v anamnéze diabetes mellitus 2. typu a další 3 % pacientů v každé skupině byli klasifikováni jako pacienti s diabetes mellitus 2. typu na základě HbA1c ≥ 6,5 % při zařazení do studie i randomizaci. Pacienti byli léčeni standardně; 94 % pacientů bylo léčeno ACE-I, ARB nebo inhibitorem neprilysinu receptoru pro angiotensin (ARNI, 11 %), 96 % pacientů bylo léčeno betablokátorem, 71 % pacientů bylo léčeno antagonistou mineralokortikoidních receptorů (MRA), 93 % pacientů bylo léčeno diuretikem a 26 % pacientů mělo implantabilní zdravotnický prostředek (s defibrilační funkcí).

Do studie byli zařazení pacienti s eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2. Průměrná hodnota eGFR byla 66 ml/min/1,73 m^2, 41 % pacientů mělo eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 a 15 % pacientů mělo eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2.

Úmrtí z kardiovaskulární příčiny a zhoršení srdečního selhání
Dapagliflozin prokázal superioritu ve srovnání s placebem v prevenci primárního složeného cílového parametru kardiovaskulárního úmrtí, hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentního příjmu pro srdeční selhání (HR 0,74 [95% CI 0,65; 0,85], p < 0,0001). Účinek byl pozorován brzy a přetrvával po celou dobu trvání studie (Obrázek 3).

Obrázek 3: Čas do prvního výskytu složeného parametru úmrtí z kardiovaskulární příčiny, hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentní příjem pro srdeční selhání



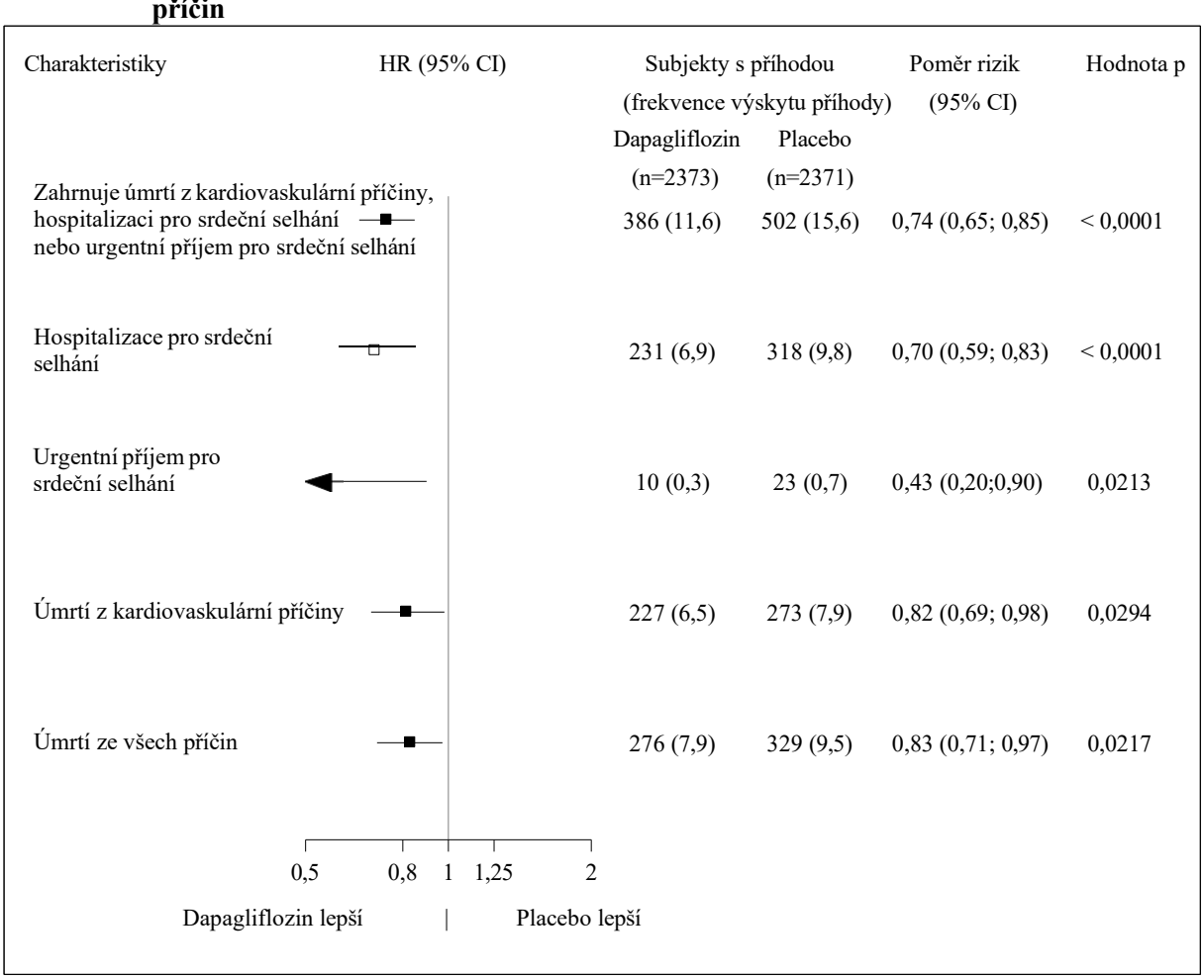
Pacienti v riziku

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

Urgentní příjem pro srdeční selhání byl definován jako naléhavé, neplánované posouzení lékařem např. na pohotovostním oddělení a vyžadující léčbu pro zhoršení srdečního selhání (jiné než zvýšení dávky perorálních diuretik).
Pacienti v riziku je počet pacientů v riziku na začátku období.

Všechny tři složky primárního složeného cílového parametru se projevily jednotlivě v léčebném účinku (Obrázek 4). Vyskytlo se několik urgentních příjmů pro srdeční selhání.

Obrázek 4 Vlivy léčby na primární složený cílový parametr, na jeho složky a na úmrtí ze všech příčin



Urgentní příjem pro srdeční selhání byl definován jako naléhavé, neplánované posouzení lékařem např. na pohotovostním oddělení a vyžadující léčbu pro zhoršení srdečního selhání (jiné než zvýšení dávky perorálních diuretik).
Počet prvních příhod pro jednotlivé složky je skutečný počet prvních příhod pro každou složku zvlášť a nepřičítá se k počtu příhod složeného cílového parametru.
Frekvence výskytu příhod je uvedena jako počet sledovaných subjektů s příhodou na 100 pacientoroků.
„p“ pro jednotlivé složky a úmrtí ze všech příčin jsou nominální hodnoty.

Dapagliflozin také snížil celkový počet příhod hospitalizací pro srdeční selhání (první a opakované) a úmrtí z kardiovaskulárních příčin; ve skupině s dapagliflozinem bylo 567 příhod ve srovnání s 742 příhodami ve skupině s placebem (poměr výskytu 0,75 [95% CI 0,65; 0,88]; p = 0,0002).

Přínos léčby dapagliflozinem byl pozorován jak u pacientů se srdečním selháním a s diabetes mellitus 2. typu, tak u pacientů bez onemocnění diabetem. Dapagliflozin snížil primární složený cílový parametr úmrtí z kardiovaskulárních příčin a zhoršení srdečního selhání s HR 0,75 (95% CI 0,63; 0,90) u pacientů s diabetem a s HR 0,73 (95% CI 0,60; 0,88) u pacientů bez diabetu.

Přínos léčby dapagliflozinem ve srovnání s placebem u primárního cílového parametru byl také konzistentní v dalších klíčových podskupinách, včetně souběžné léčby srdečního selhání, funkce ledvin (eGFR), věku, pohlaví a geografické oblasti.

„Outcome“ hlášený pacientem - příznaky srdečního selhání
Účinek léčby dapagliflozinem na příznaky srdečního selhání byl hodnocen podle dotazníku Total Symptom Score Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), který kvantifikuje frekvenci a závažnost příznaků srdečního selhání, včetně únavy, periferního edému, dušnosti a ortopnoe. Skóre se pohybuje od 0 do 100, přičemž vyšší skóre představuje lepší zdravotní stav.

Léčba dapagliflozinem vedla u příznaků srdečního selhání ke statisticky významnému a klinicky významnému prospěchu z léčby ve srovnání s placebem, měřeno změnou ve srovnání s výchozí hodnotou v 8. měsíci podle dotazníku KCCQ-TSS, (poměr Win 1,18 [95% CI 1,11; 1,26]; p < 0,0001). K výsledkům přispěla jak frekvence symptomů, tak zátěž v důsledku symptomů. Přínos léčby byl patrný jak ve zlepšení symptomů srdečního selhání, tak v prevenci zhoršení symptomů srdečního selhání.

V analýzách respondentů byl podíl pacientů s klinicky významným zlepšením podle dotazníku KCCQ-TSS ve srovnání s výchozí hodnotou po 8 měsících, definované jako 5 a více bodů, vyšší ve skupině léčené dapagliflozinem ve srovnání s placebem. Podíl pacientů s klinicky významným zhoršením, definovaným jako 5 a více bodů, byl nižší ve skupině léčené dapagliflozinem ve srovnání s placebem. Přínosy pozorované léčbou dapagliflozinem přetrvávaly při aplikaci konzervativnějších mezních hodnot pro větší klinicky významnou změnu (Tabulka 10).

Tabulka 10 Počet a procento pacientů s klinicky významným zlepšením a zhoršením onemocnění podle dotazníku KCCQ-TSS po 8 měsících

Změna od výchozí hodnoty v 8 měsících:	**Dapagliflozin 10 mg n[a]=2086**	**Placebo n[a]=2062**		
Zlepšení	**n (%) zlepšení[b]**	**n (%) zlepšení[b]**	**Odds ratio[c] (95% CI)**	**Hodnota-p[f]**
≥ 5 bodů	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1.22)	0,0002
≥ 10 bodů	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 bodů	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Zhoršení	**n (%) zhoršení[d]**	**n (%) zhoršení[d]**	**Odds ratio[e] (95% CI)**	**Hodnota-p[f]**
≥ 5 bodů	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	< 0,0001
≥ 10 bodů	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001

[a] Počet pacientů pozorovaných podle dotazníku KCCQ-TSS, nebo kteří zemřeli do 8 měsíců.
[b] Počet pacientů, u kterých bylo pozorováno zlepšení alespoň o 5, 10 nebo 15 bodů ve srovnání s výchozí hodnotou. Pacienti, kteří zemřeli před určeným časovým bodem se počítají jako pacienti bez zlepšení.
[c] Pro zlepšení, odds ratio > 1 upřednostňuje dapagliflozin 10 mg.
[d] Počet pacientů, u kterých bylo pozorováno zhoršení alespoň o 5 nebo 10 bodů ve srovnání s výchozí hodnotou. Pacienti, kteří zemřeli před určeným časovým bodem se počítají jako pacienti se zhoršením.
[e] Pro zhoršení, odds ratio < 1 upřednostňuje dapagliflozin 10 mg.
[f] „p“ jsou nominální hodnoty

Nefropatie
Došlo k několika příhodám renálního složeného cílového parametru (potvrzené trvalé snížení eGFR o ≥ 50 %, ESKD nebo úmrtí z renální příčiny); výskyt byl 1,2 % ve skupině s dapagliflozinem a 1,6 % ve skupině s placebem.

Studie DELIVER: Srdeční selhání s ejekční frakcí levé komory > 40 %

Studie DELIVER byla mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie u pacientů ve věku ≥ 40 let se srdečním selháním (NYHA třída II-IV) s LVEF > 40 % a prokázaným strukturálním onemocněním srdce, ke stanovení účinnosti dapagliflozinu ve srovnání s placebem na výskyt úmrtí z kardiovaskulární příčiny a zhoršení srdečního selhání.

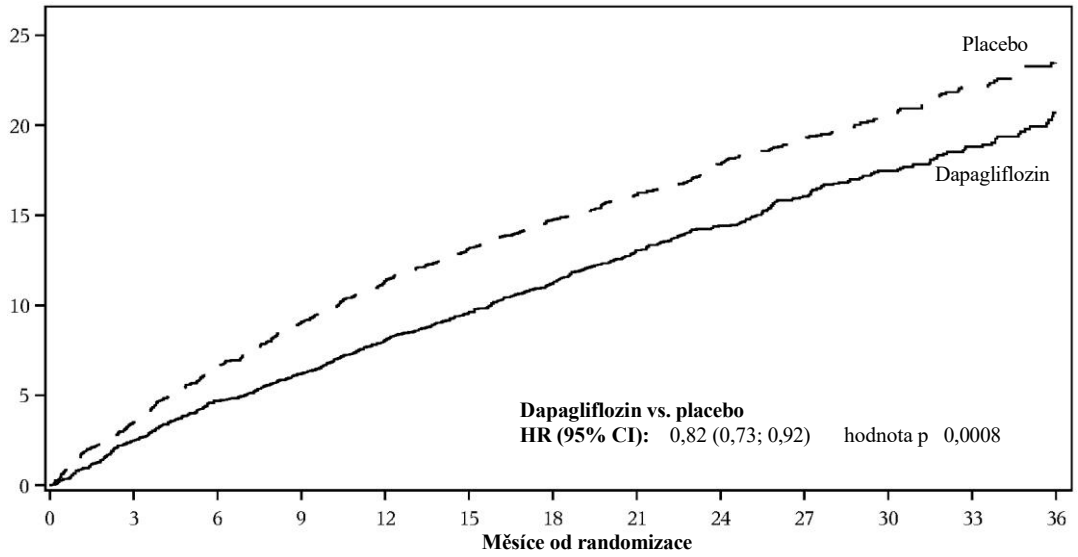
Z 6263 pacientů bylo randomizováno 3131 pacientů na dapagliflozin 10 mg a 3132 na placebo a pacienti byli sledováni po dobu medián 28 měsíců. Studie zahrnovala 654 (10 %) pacientů se subakutním srdečním selháním (kteří byli randomizovaní během hospitalizace pro srdeční selhání nebo do 30 dnů po propuštění). Průměrný věk sledované populace byl 72 let a 56 % byli muži.

Na začátku bylo 75 % pacientů klasifikováno podle NYHA třídy II, 24 % třídy III a 0,3 % třídy IV. Medián LVEF byl 54 %, 34 % pacientů mělo LVEF ≤ 49 %, 36 % mělo LVEF 50–59 % a 30 % mělo LVEF ≥ 60 %. V každé léčebné skupině mělo 45 % pacientů v anamnéze diabetes mellitus 2. typu. Na začátku zahrnovala léčba ACEi/ARB/ARNI (77 %), betablokátory (83 %) diuretika (98 %) a MRA (43 %).

Průměrná eGFR byla 61 ml/min/1,73 m^2, 49 % pacientů mělo eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2, 23 % mělo eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2 a 3 % mělo eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2.

Dapagliflozin byl superiorní ve srovnání s placebem ve snížení incidence primárního složeného cílového parametru úmrtí z kardiovaskulární příčiny, hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentní příjem pro srdeční selhání (HR 0,82 [95% CI 0,73; 0,92]; p=0,0008) (obrázek 5).

Obrázek 5: Doba do prvního výskytu kompozitu kardiovaskulárního úmrtí, hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentního příjmu pro srdeční selhání

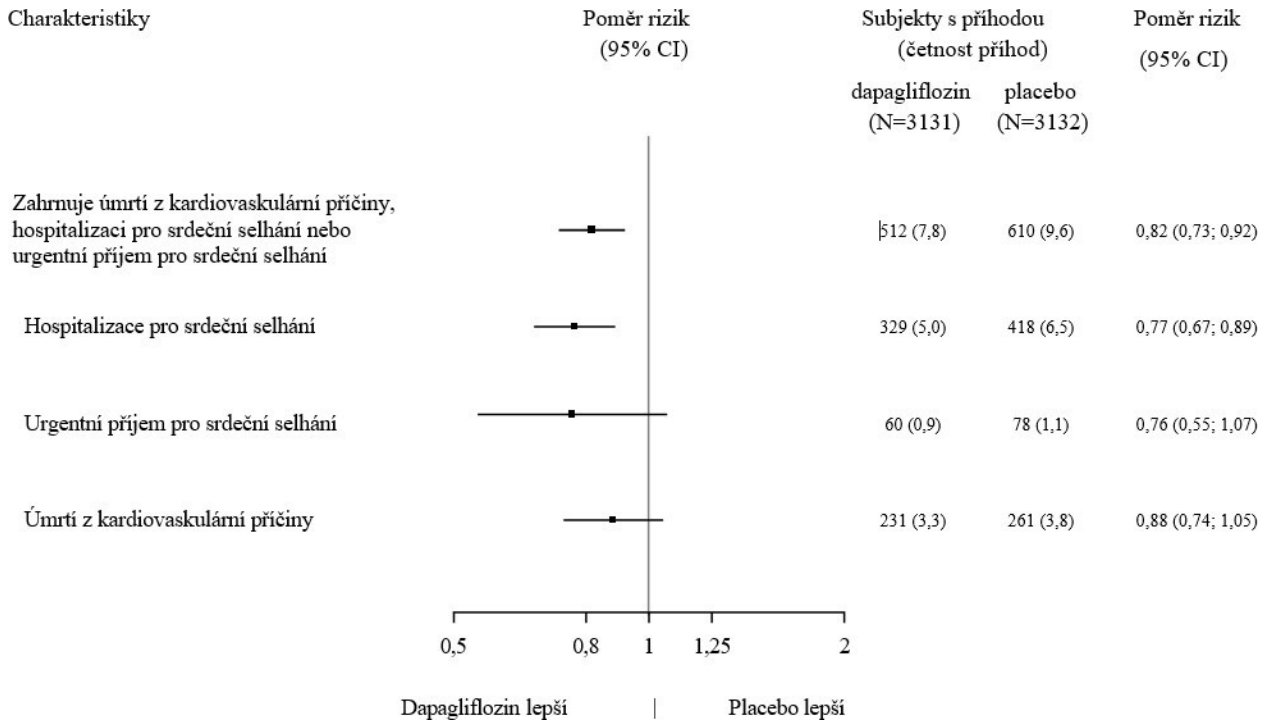


Pacienti v riziku													
Dapagliflozin	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389
Placebo	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383

Urgentní příjem pro srdeční selhání byl definován jako naléhavé, neplánované posouzení lékařem např. na pohotovostním oddělení a vyžadující léčbu pro zhoršení srdečního selhání (jiné než zvýšení dávky perorálních diuretik).
Pacienti v riziku je počet pacientů v riziku na začátku období.

Obrázek 6 ukazuje podíl tří složek primárního složeného cílového parametru k účinnosti léčby.

Obrázek 6: Účinnost léčby pro primární složený cílový parametr a jeho složky



Urgentní příjem pro srdeční selhání byl definován jako naléhavé, neplánované posouzení lékařem např. na pohotovostním oddělení a vyžadující léčbu pro zhoršení srdečního selhání (jiné než zvýšení dávky perorálních diuretik).
Počet prvních příhod pro jednotlivé složky je skutečný počet prvních příhod pro každou složku zvlášť a nepřičítá se k počtu příhod složeného cílového parametru.
Frekvence výskytu příhod je uvedena jako počet sledovaných subjektů s příhodou na 100 pacientoroků.
Úmrtí z kardiovaskulární příčiny zde prezentované jako složka primárního cílového parametru, byla také testována v rámci formální kontroly chyb typu 1 jako sekundární cílový parametr.

Dapagliflozin byl superiorní ve srovnání s placebem ve snížení celkového počtu příhod srdečního selhání (definovaných jako první a opakovaná hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentní příjem pro srdeční selhání) a úmrtí z kardiovaskulární příčiny; ve skupině s dapagliflozinem došlo k 815 příhodám oproti 1057 příhodám ve skupině s placebem (poměr výskytu 0,77 [95% CI 0,67; 0,89]; p=0,0003).

Byl pozorován přínos léčby dapagliflozinem oproti placebu na primární cílový parametr u podskupin pacientů s LVEF ≤ 49 %, 50–59 % a ≥ 60 %. Přínos byl konzistentní ve všech klíčových podskupinách podle kategorií např. věk, pohlaví, třída NYHA, hladina NT-proBNP, subakutní stav a stav diabetu mellitu 2. typu.

„Outcome“ hlášený pacientem – příznaky srdečního selhání
Léčba dapagliflozinem vedla u příznaků srdečního selhání ke statisticky významnému prospěchu z léčby ve srovnání s placebem, měřeno změnou ve srovnání s výchozí hodnotou v 8. měsíci podle dotazníku KCCQ-TSS, (poměr Win 1,11 [95% CI 1,03; 1,21]; p=0,0086). K výsledkům přispěla jak frekvence symptomů, tak zátěž v důsledku symptomů.

V analýzách respondentů, kteří zaznamenali mírné (≥ 5 bodů) nebo velké (≥ 14 bodů) zhoršení KCCQ-TSS oproti výchozí hodnotě po 8 měsících, byl podíl pacientů nižší ve skupině léčené dapagliflozinem; 24,1 % pacientů na dapagliflozinu oproti 29,1 % na placebu zaznamenalo mírné zhoršení (poměr šancí 0,78 [95% CI 0,64; 0,95]) a 13,5 % pacientů na dapagliflozinu oproti 18,4 % na placebu zaznamenalo velké zhoršení [poměr šancí 0,59] % CI 0,55; 0,88]). Podíl pacientů s malým až středním zlepšením (≥ 13 bodů) nebo velkým zlepšením (≥ 17 bodů) se mezi léčebnými skupinami nelišil.

Srdeční selhání ve studiích DAPA-HF a DELIVER
V souhrnné analýze DAPA-HF a DELIVER bylo HR pro dapagliflozin oproti placebu na složeném cílovém parametru úmrtí z kardiovaskulární příčiny, hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentního příjmu pro srdeční selhání 0,78 (95% CI 0,72; 0,85), p < 0,0001. Přínos léčby byl konzistentní v celém rozsahu LVEF, bez zeslabení účinku LVEF.

V předem specifikované souhrnné analýze na úrovni subjektu ze studií DAPA-HF a DELIVER snižoval dapagliflozin ve srovnání s placebem riziko úmrtí z kardiovaskulární příčiny (HR 0,85 [95% CI 0,75; 0,96], p=0,0115). Obě studie byly přínosné.

Chronické onemocnění ledvin

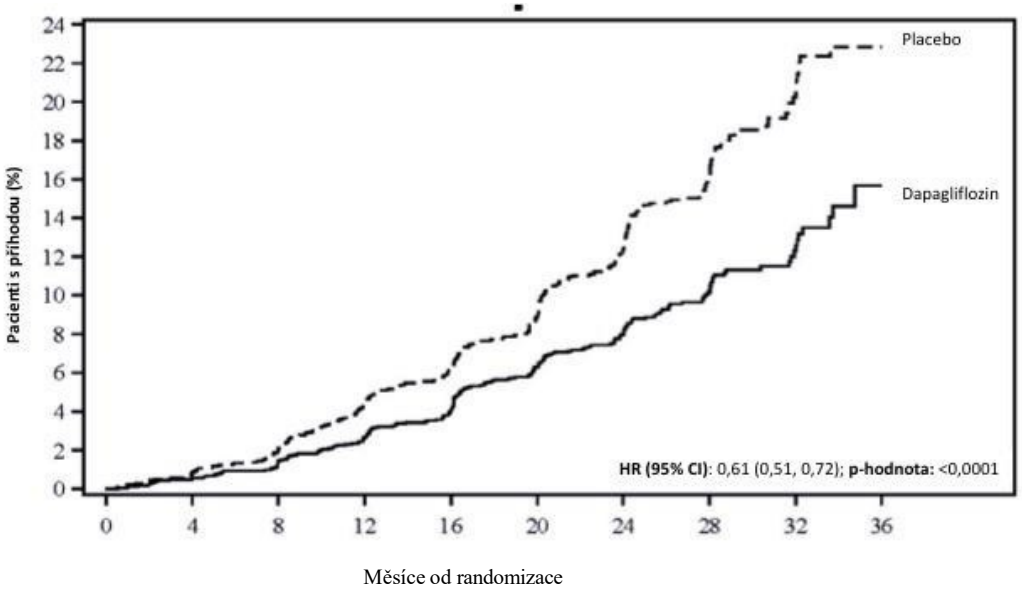
Studie hodnotící účinek dapagliflozinu na „outcomes“ ledvin a kardiovaskulární mortalitu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (DAPA-CKD) byla mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) s eGFR ≥ 25 až < 75 ml/min/1,73 m^2 a albuminurií (UACR ≥ 200 a ≤ 5000 mg/g) ke stanovení účinku dapagliflozinu ve srovnání s placebem, pokud se přidá k základní standardní léčbě, na výskyt složeného cílového parametru ≥ 50 % trvalého poklesu eGFR, onemocnění ledvin v konečném stadiu (ESKD) (definované jako trvalý eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2, léčba chronickou dialýzou nebo transplantace ledvin), kardiovaskulární nebo renální smrt.

Z 4304 pacientů bylo 2152 randomizováno do skupiny s dapagliflozinem 10 mg a 2152 do skupiny s placebem a sledováno s mediánem 28,5 měsíce. Léčba pokračovala, pokud eGFR během studie poklesl na hladinu pod 25 ml/min/1,73 m^2 a mohla pokračovat v případech, kdy byla nutná dialýza.

Průměrný věk studované populace byl 61,8 let, 66,9 % bylo mužů. Na začátku byla průměrná hodnota eGFR 43,1 ml/min/1,73 m^2 a střední hodnota UACR byla 949,3 mg/g, 44,1 % pacientů mělo eGFR 30 až < 45 ml/min/1,73 m^2 a 14,5 % mělo eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2. 67,5 % pacientů mělo diabetes mellitus 2. typu. Pacienti byli na terapii standardní péčí (SOC); 97,0 % pacientů bylo léčeno inhibitorem enzymu konvertujícího angiotensin (ACEi) nebo blokátorem receptoru pro angiotensin (ARB).

Studie byla z hlediska účinnosti před plánovanou analýzou na základě doporučení nezávislého výboru pro monitorování údajů předčasně zastavena. Dapagliflozin byl superiorní v porovnání s placebem v prevenci primárního složeného cílového parametru z ≥ 50% trvalého poklesu eGFR, dosažení konečného stadia onemocnění ledvin, kardiovaskulární nebo renální smrti. Na základě Kaplan-Meierova grafu pro dobu do prvního výskytu primárního složeného cílového parametru byl léčebný účinek evidentní počínaje čtvrtým měsícem a byl zachován až do konce studie (Obrázek 7).

Obrázek 7: Doba do prvního výskytu primárního složeného cílového parametru, ≥ 50% trvalý pokles eGFR, konečné onemocnění ledvin, kardiovaskulární nebo renální smrt

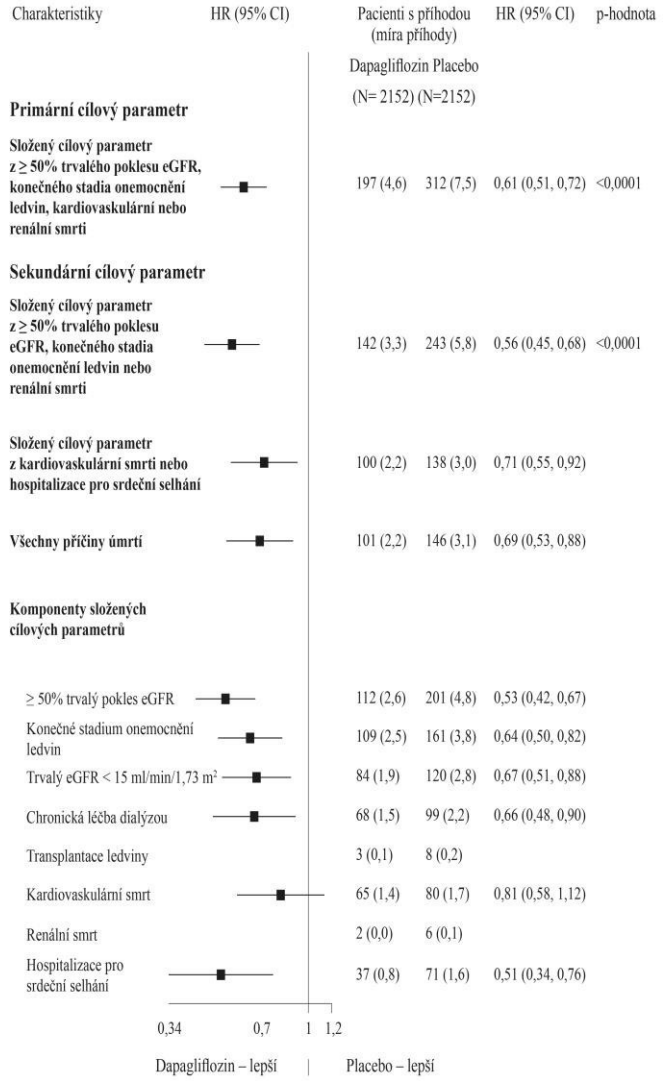


Pacienti v riziku										
Dapagliflozin:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Placebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Pacienti s rizikem je počet pacientů s rizikem na počátku období.

Všechny čtyři složky primárního složeného cílového parametru individuálně přispěly k léčebnému účinku. Dapagliflozin také snížil výskyt složeného cílového parametru ≥ 50% trvalého poklesu eGFR, konečného stádia onemocnění ledvin nebo smrti z renálních příčin a kombinovaného cílového parametru kardiovaskulární smrti a hospitalizace pro srdeční selhání. Léčba dapagliflozinem zlepšila celkové přežití u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s významným snížením mortality ze všech příčin (Obrázek 8).

Obrázek 8: Účinky léčby pro primární a sekundární složené cílové parametry, jejich jednotlivé složky a úmrtnost ze všech příčin



Počet prvních událostí pro jednotlivé komponenty je skutečný počet prvních událostí pro každou komponentu a nepřičítá se k počtu událostí ve složeném cílovém parametru.
Míra příhod je uvedena jako počet subjektů s příhodou na 100 pacientoroků sledování.
Odhady poměru rizik nejsou uvedeny pro podskupiny s celkovým počtem méně než 15 událostí, obě ramena dohromady.

Přínos léčby dapagliflozinem byl konzistentní u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s diabetes mellitus 2. typu a bez něj. Dapagliflozin snížil výskyt primárního složeného cílového parametru ≥ 50% trvalého poklesu eGFR, konečného stadia onemocnění ledvin, kardiovaskulární nebo renální smrti s HR 0,64 (95% CI 0,52; 0,79) u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a 0,50 (95 % CI 0,35; 0,72) u pacientů bez něj.

Přínos léčby dapagliflozinem oproti placebu v primárním cílovém parametru byl rovněž konzistentní v dalších klíčových podskupinách, včetně eGFR, věku, pohlaví a regionu.

Pediatrická populace

Diabetes mellitus 2. typu
V klinické studii u dětí a mladistvých ve věku 10-24 let s diabetes mellitus 2. typu bylo 39 pacientů randomizováno na dapagliflozin 10 mg a 33 pacientů na placebo, jako přídavnou léčbu k metforminu, inzulinu nebo ke kombinaci metforminu a inzulinu. Při randomizaci bylo 74 % pacientů ve věku < 18 let. Upravená průměrná změna HbA1c pro dapagliflozin ve srovnání s placebem od výchozí hodnoty do 24. týdne byla -0,75 % (95% CI -1,65; 0,15). Ve věkové skupině < 18 let byla upravená průměrná změna HbA1c pro dapagliflozin ve srovnání s placebem -0,59% (95% CI -1,66, 0,48). Ve věkové skupině ≥ 18 let byla průměrná změna HbA1c od výchozí hodnoty -1,52% ve skupině léčené

dapagliflozinem (n=9) a 0,17% ve skupině léčené placebem (n=6). Účinnost a bezpečnost byla podobná jako u dospělé populace léčené dapagliflozinem. Bezpečnost a snášenlivost byly také potvrzeny ve 28týdenním prodloužení studie bezpečnosti.

Srdeční selhání a chronické onemocnění ledvin
Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s dapagliflozinem u všech podskupin pediatrické populace v prevenci kardiovaskulárních příhod u pacientů s chronickým srdečním selháním a v léčbě chronického onemocnění ledvin (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Dapagliflozin je po perorálním podání rychle a dobře absorbován. Maximální plazmatické koncentrace dapagliflozinu (C_{max}) byly obvykle dosaženy v průběhu 2 hodin po podání na lačno. Geometrický průměr rovnovážných hodnot pro C_{max}, resp. AUC_t po podání dávky 10 mg dapagliflozinu jednou denně byl 158 ng/ml, resp. 628 ng.h/ml. Absolutní hodnota biologické dostupnosti po perorálním podání dávky 10 mg dapagliflozinu je 78 %. Podání s jídlem obsahujícím vysoký podíl tuků snížil hodnotu C_{max} dapagliflozinu až o 50 % a prodloužil T_{max} o přibližně 1 hodinu, ale neměl vliv na AUC ve srovnání s podáním na lačno. Tyto změny nejsou považovány za klinicky významné. Přípravek Dapagliflozin Reddy lze tedy užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Dapagliflozin se z přibližně 91 % váže na bílkoviny. Vazba na bílkoviny není ovlivněna různými onemocněními (např. porucha funkce ledvin nebo jater). Průměrná hodnota distribučního objemu dapagliflozinu v rovnovážném stavu je 118 litrů.

Biotransformace

Dapagliflozin je intenzívně metabolizován, především za vzniku dapagliflozin 3-O-glukuronidu, který je neaktivním metabolitem. Dapagliflozin 3-O-glukuronid nebo jiné metabolity nepřispívají ke snižování hladiny glukózy. Tvorba dapagliflozin 3-O-glukuronidu je zprostředkována UGT1A9, enzymu, který je přítomen v ledvinách a játrech. Metabolismus zprostředkovaný CYP představuje u lidí minoritní metabolickou cestu.

Eliminace

Průměrný plazmatický terminální poločas eliminace ($t_{1/2}$) po jednorázovém perorálním podání dapagliflozinu 10 mg zdravým subjektům byl 12,9 hodiny. Průměrná celková clearance dapagliflozinu po intravenózním podání byla 207 ml/min. Dapagliflozin a jeho metabolity jsou primárně eliminovány ledvinami a méně než 2 % se vyloučí jako nezměněný dapagliflozin. Po podání dávky 50 mg [^{14}C]-dapagliflozinu bylo nalezeno celkem 96 % dávky, 75 % v moči a 21 % ve stolici. Přibližně 15 % dávky ve stolici se vyloučilo jako mateřská látka.

Linearita

Expozice dapagliflozinu se proporcionálně zvyšuje se zvyšováním dávky v dávkovém rozmezí 0,1 až 500 mg a farmakokinetika se nemění po opakovaném podání denní dávky až po dobu 24 týdnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin
Subjekty s diabetem 2. typu a lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (stanovenou na podkladě plazmatické clearance iohexolu) měly v rovnovážném stavu (dapagliflozin 20 mg denně po dobu 7 dnů) vyšší expozici dapagliflozinu v průměru o 32 %, resp. 60 %, resp. 87 % než subjekty s diabetem 2. typu a normální funkcí ledvin. Vylučování glukózy ledvinami za 24 hodin v

rovnovážném stavu je velmi závislé na funkci ledvin a u subjektů s normální funkcí ledvin, resp. lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se vyloučilo 85, 52, 8, resp. 11 g glukózy/den. Vliv hemodialýzy na expozici dapagliflozinu není znám. Účinek snížené funkce ledvin na systémovou expozici byl hodnocen v populačním farmakokinetickém modelu. V souladu s předchozími výsledky byl predikovaný model AUC vyšší u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin a významně se nelišil u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s diabetes mellitus 2. typu a bez diabetu.

Porucha funkce jater
U subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A a B) byla průměrná hodnota C_{max}, resp. AUC dapagliflozinu až o 12 %, resp. 36 % vyšší než u zdravých kontrolních subjektů. Tyto rozdíly nebyly považovány za klinicky významné. U subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) byla průměrná hodnota C_{max}, resp. AUC dapagliflozinu až o 40 %, resp. 67 % vyšší než u zdravých kontrolních subjektů.

Starší pacienti (≥ 65 let)
Nebylo zjištěno klinicky významné zvýšení expozice dapagliflozinu pouze na základě věku až do 70 let. Lze však očekávat zvýšení expozice v důsledku snížení funkce ledvin v závislosti na věku. Ve věkové kategorii > 70 let není dostatek údajů k formulaci závěrů o expozici u těchto pacientů.

Pediatrická populace
Farmakokinetika a farmakodynamika (glukosurie) u dětí s diabetes mellitus 2. typu ve věku 10-17 let byla podobná jako u dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Pohlaví
Odhaduje se, že průměrná hodnota AUC_{ss} dapagliflozinu je u žen o 22 % vyšší než u mužů.

Rasa
Neexistují klinicky relevantní rozdíly v systémové expozici mezi bělochy, černochy a asiaty.

Tělesná hmotnost
Bylo zjištěno, že expozice dapagliflozinu klesá se zvyšující se tělesnou hmotností. Z toho vyplývá, že pacienti s nízkou tělesnou hmotností mohou mít poněkud vyšší expozici dapagliflozinu a pacienti s velkou tělesnou hmotností poněkud nižší expozici. Rozdíly v expozici však nebyly považovány za klinicky významné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Dapagliflozin nevyvolával ve dvouletých studiích na kancerogenitu v žádné hodnocené dávce tvorbu nádorů u myší ani u laboratorních potkanů.

Reprodukční a vývojová toxicita

Přímé podání dapagliflozinu odstaveným mladým laboratorním potkanům a nepřímá expozice v pokročilých stádiích březosti (období odpovídající 2. a 3. trimestru těhotenství u lidí s ohledem na vyzrálost ledvin) a laktace jsou každá zvlášť spojeny s vyšším výskytem a/nebo závažností dilatace ledvinných pánviček a ledvinných tubulů mláďat.

Ve studii toxicity u mláďat, pokud byl dapagliflozin podáván přímo mladým laboratorním potkanům od 21. do 90. postnatálního dne, byla dilatace ledvinných pánviček a tubulů hlášena u všech úrovní dávek; expozice mláďat u nejnižší testované dávky byla ≥ 15krát vyšší než maximální doporučená dávka u lidí. Tyto nálezy byly spojeny s rostoucí hmotností ledvin a makroskopickým zvětšením ledvin v závislosti na podávané dávce a byly pozorovány u všech dávek. V průběhu přibližně 1měsíční

zotavovací fáze nedošlo k úplnému obnovení stavu dilatovaných ledvinných pánviček a dilatovaných tubulů pozorovaných u mladých laboratorních potkanů.

V jiné studii zaměřené na prenatální a postnatální vývoj byly podávány dávky březím samicím od 6. gestačního dne až do 21. postnatálního dne a mláďata byla nepřímo exponována v děloze a v průběhu laktace. (Byla provedena doprovodná studie ke zhodnocení expozice dapagliflozinu mlékem a v průběhu březosti). U dospělých potomků léčených samic byl pozorován zvýšený výskyt nebo závažnost dilatace ledvinných pánviček po podávání nejvyšší testované dávky (expozice dapagliflozinu u samic, resp. mláďat byla 1415krát, resp. 137krát vyšší než u lidí po podání maximální doporučené dávky). Další vývojová toxicita byla omezena na snížení hmotnosti mláďat závislé na podávané dávce a byla pozorována pouze u dávek ≥ 15 mg/kg/den (což představuje expozici mláďat, která ≥ 29krát převyšuje hodnoty u lidí po podání maximální doporučené dávky). Toxicita u samic byla zřejmá pouze u nejvyšší testované dávky a omezená na přechodné snížení tělesné hmotnosti a spotřebu potravy. Dávková úroveň, kdy nebyl zaznamenán žádný nežádoucí účinek z pohledu vývojové toxicity (NOAEL), odpovídá opakované systémové expozici samic, která převyšuje přibližně 19krát hodnotu expozice u lidí po podání maximální doporučené dávky.

V dalších studiích na embryofetální vývoj u laboratorních potkanů a králíků byl dapagliflozin podáván v intervalech, které odpovídají hlavním obdobím organogeneze u obou druhů. U králíků nebyla u žádné testované dávky pozorována toxicita na mateřský organismus ani vývojová toxicita; nejvyšší testovaná dávka odpovídá opakované systémové expozici samic přibližně 1191krát převyšující maximální doporučenou dávku u lidí. U laboratorních potkanů nevykazoval dapagliflozin embryoletalitu ani teratogenitu při expozicích až 1441krát vyšších než maximální doporučená dávka u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety
Mikrokrystalická celulóza
Laktóza
Krospovidon typ A
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva
Rýžový škrob
Isomalt (E953)
Hypromelosa 2910/6 (E464)
Hypromelosa 2910/15 (E464)
Triacylglyceroly se středním řetězcem
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr OPA/hliník/PVC-hliník

Tablety Dapagliflozin Reddy 5 mg jsou dostupné v blistrech v baleních po 10, 14, 28, 30, 90, 98 nebo 100 potahovaných tabletách.

Tablety Dapagliflozin Reddy 10 mg jsou dostupné v blistrech v baleních po 10, 14, 28, 30, 56, 90, 98 nebo 100 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

5 mg potahované tablety: 18/458/24-C
10 mg potahované tablety: 18/459/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15. 1. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 9. 2026