REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fivotta 5 mg comprimate filmate
Fivotta 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fivotta 5 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat conține dapagliflozin propilenglicol monohidrat echivalent cu 5 mg dapagliflozin.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat de 5 mg conține lactoză 25 mg.

Fivotta 10 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat conține dapagliflozin propilenglicol monohidrat echivalent cu 10 mg dapagliflozin.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat de 10 mg conține lactoză 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Fivotta 5 mg comprimate filmate
Comprimate filmate, biconvexe, rotunde, de culoare galbenă, cu diametrul de aproximativ 7 mm, marcate cu „H2” pe o față și netede pe cealaltă față.

Fivotta 10 mg comprimate filmate
Comprimate filmate, biconvexe, de culoare galben deschis, în formă de romb, cu dimensiunea (distanța între laturile opuse paralele) de aproximativ 7,5 mm, marcate cu „H3” pe o față și netede pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Diabet zaharat de tip 2

Fivotta este indicat la pacienții adulți și la copii cu vârsta de 10 ani și peste, pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta și programul de exerciții fizice

- în monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranței.
- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

Pentru rezultatele studiilor în funcție de asocierea cu alte tratamente, de efectele asupra controlului glicemic, de evenimentele cardiovasculare și renale și de populația studiată, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

Insuficiență cardiacă

Fivotta este indicat pentru tratamentul pacienților adulți simptomatici cu insuficiență cardiacă cronică.

Boală cronică de rinichi

Fivotta este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Diabet zaharat de tip 2
Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi.

Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Insuficiență cardiacă
Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi.

Boală cronică de rinichi
Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală
Nu este necesară ajustarea dozei pe baza funcției renale.

Din cauza experienței limitate, nu se recomandă inițierea tratamentului cu dapagliflozin la pacienții cu RFG < 25 ml/minut.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă la valori ale ratei filtrării glomerulare (RFG) < 45 ml/minut și este probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Astfel, dacă RFG scade sub 45 ml/minut, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 trebuie luat în considerare un tratament hipoglicemiant suplimentar dacă este necesară îmbunătățirea controlului glicemic în continuare (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Vârstnici (≥ 65 ani)
Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Copii şi adolescenţi
Nu este necesară ajustarea dozei în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste (vezi pct. 5.1 și 5.2). Nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 10 ani.

Siguranța și eficacitatea dapagliflozin în tratamentul insuficienței cardiace sau al bolii cronice de rinichi la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Fivotta se poate administra pe cale orală, o dată pe zi, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Comprimatele vor fi înghițite întregi.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Generale

Dapagliflozin nu trebuie utilizat de pacienții cu diabet zaharat de tip 1 (vezi „Cetoacidoză diabetică" la pct. 4.4).

Insuficienţă renală

Din cauza experienței limitate, nu se recomandă inițierea tratamentului cu dapagliflozin la pacienții cu RFG < 25 ml/minut.

Eficacitatea hipoglicemiantă a dapagliflozin este dependentă de funcția renală și este redusă la pacienții cu RFG < 45 ml/minut, fiind probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

Într-un studiu la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu insuficiență renală moderată (RFG < 60 ml/minut), o proporție mai mare de pacienți tratați cu dapagliflozin a avut reacții adverse legate de creșterea concentrației plasmatice a creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian (PTH) și hipotensiune arterială, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

Insuficienţă hepatică

Experiența din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată. Expunerea la dapagliflozin este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Utilizare la pacienți cu risc de depleție volemică și/sau hipotensiune arterială

Din cauza mecanismului său de acțiune, dapagliflozin crește diureza, care ar putea duce la scăderea moderată a tensiunii arteriale observată în studiile clinice (vezi pct. 5.1). Aceasta poate fi mai pronunțată la pacienții cu concentrații foarte mari ale glucozei sanguine.

Se recomandă atenție în cazul pacienților la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de dapagliflozin constituie un risc, cum sunt pacienții sub tratament cu medicamente anti-hipertensive cu antecedente de hipotensiune arterială sau pacienții vârstnici.

În cazul unor afecțiuni intercurente care pot duce la depleție volemică (de exemplu, afecțiuni gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurare a tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit și electroliți). Întreruperea temporară a tratamentului cu dapagliflozin se recomandă la pacienții care dezvoltă depleție volemică până la corectarea acesteia (vezi pct. 4.8).

Cetoacidoză diabetică

La pacienții tratați cu inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2), inclusiv dapagliflozin, au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv care au pus viața pacientului în pericol și cazuri letale. În unele cazuri, prezentarea a fost atipică, cu valori ale glicemiei doar moderat crescute, sub 14 mmol/l (250 mg/dl).

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzație de sete intensă, dificultate în respirație, confuzie, stare neobișnuită de oboseală sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă aceste simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

La pacienții cu suspiciune sau diagnostic de CAD, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care sunt spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Se preferă măsurarea valorii cetonelor din sânge, față de valoarea din urină. Tratamentul cu dapagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

Înaintea inițierii tratamentului cu dapagliflozin, antecedentele pacientului care pot predispune la cetoacidoză trebuie luate în considerare.

Pacienții care pot avea risc mai mare de CAD includ pacienți cu rezervă scăzută de celule betapancreatice funcționale (de exemplu, pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu nivel scăzut al peptidului C sau cu diabet latent autoimun al adulților (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienți cu afecțiuni care determină aport alimentar restricționat sau deshidratare severă, pacienți pentru care dozele de insulină sunt reduse și pacienți cu necesar crescut de insulină din cauza unor afecțiuni medicale acute, intervenții chirurgicale sau abuzului de alcool etilic. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu prudență la acești pacienți .

Nu este recomandată reluarea tratamentului cu un inhibitor SGLT2 la pacienții care au prezentat CAD în timpul tratamentului cu un inhibitor SGLT2, cu excepția situației în care un alt factor precipitant clar este identificat și soluționat.

În studiile cu dapagliflozin în diabetul zaharat de tip 1, CAD a fost raportată frecvent. Dapagliflozin nu trebuie utilizat pentru tratament la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

<u>Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)</u>

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de fasceită necrozantă care afectează perineul (afecțiune cunoscută și ca gangrena Fournier) la pacienți de ambele sexe tratați cu inhibitori de SGLT2 (vezi pct. 4.8). Este un eveniment rar, însă grav, care poate pune în pericol viața și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. Trebuie să se țină cont de faptul că o infecție uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea, Fivotta și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

<u>Infecții ale tractului urinar</u>

Excreția urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a tratamentului cu dapagliflozin trebuie luată în considerare atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.

<u>Vârstnici (≥ 65 ani)</u>

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de apariție a depleției volemice și sunt mai susceptibili de a fi tratați cu diuretice.

Pacienții vârstnici au o probabilitate mai mare de a avea disfuncție renală și/sau de a fi tratați cu medicamente anti-hipertensive care pot cauza modificări ale funcției renale, cum sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și antagoniștii receptorilor de tip 1 pentru angiotensina II (ARA). Aceleași recomandări, referitoare la funcția renală sunt valabile pentru pacienții vârstnici ca în cazul tuturor pacienților (vezipct. 4.2, 4.4, 4.8 și 5.1).

Insuficiență cardiacă

Experiența cu dapagliflozin în insuficiența cardiacă clasa IV NYHA este limitată.

Cardiomiopatie infiltrativă

Pacienții cu cardiomiopatie infiltrativă nu au fost incluși în studii.

Boală cronică de rinichi

Nu există experiență cu dapagliflozin în tratamentul bolii cronice de rinichi la pacienți fără diabet și fără albuminurie. Pacienții cu albuminurie pot beneficia mai mult de tratamentul cu dapagliflozin.

Valori crescute ale hematocritului

Creșterea valorilor hematocritului a fost observată în cazul tratamentului cu dapagliflozin (vezi pct. 4.8). Pacienții cu creșteri marcate ale valorilor hematocritului trebuie monitorizați și investigați pentru boala hematologică de bază.

Amputații ale membrelor inferioare

O creștere a cazurilor de amputație la nivelul membrelor inferioare (în principal, a degetului de la picior) a fost observată în studiile clinice pe termen lung la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu inhibitori ai SGLT2. Nu se cunoaște dacă acest lucru constituie un efect de clasă. Este important consilierea pacienților cu diabet în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

Determinări urinare de laborator

Testul glucozei în urină va fi pozitiv pentru pacienții care iau Fivotta din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului.

Fivotta conține lactoză

Comprimatele conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacţiune cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice
Dapagliflozin poate potența efectul diuretic al tiazidei și diureticelor de ansă și poate crește riscul dedeshidratare și hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

Insulina și secretagogi ai insulinei
Insulina și secretagogii insulinei de tipul sulfonilureicelor, provoacă hipoglicemie. De aceea, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau secretagog al insulinei pentru reducerea riscului de hipoglicemie, în cazul administrării în asociere cu dapagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

(vezi pct. 4.2 și 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice

Metabolizarea dapagliflozin are loc în principal prin glucuronoconjugare mediată de UDP glucuronoziltransferaza 1A9 (UGT1A9).

În studiile *in vitro*, dapagliflozin nu a avut acțiune inhibitoare asupra izoenzimelor (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6,CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ale citocromului P450, și nici acțiune inductoare asupra izoenzimelor CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4. De aceea, nu se anticipează ca dapagliflozin să modifice eliminarea metabolică a medicamentelor administrate concomitent care sunt metabolizate prin intermediul acestor enzime.

Efectul altor medicamente asupra dapagliflozin

Studiile privind interacțiunile efectuate la subiecți sănătoși, care au utilizat în principal un design cu doză unică, sugerează că farmacocinetica dapagliflozin nu este modificată de către metformin, pioglitazonă, sitagliptin, glimepirid, vogliboză, hidroclorotiazidă, bumetanid, valsartan sau simvastatină.

După administrarea dapagliflozin concomitent cu rifampicină (un inductor al mai multor transportori activiși al unor enzime care contribuie la metabolizarea medicamentelor) s-a observat o scădere cu 22% a expunerii sistemice la dapagliflozin (ASC), dar fără efect semnificativ clinic asupra excreției urinare a glucozei în 24 ore. Nu se recomandă ajustarea dozelor. Nu se așteaptă un efect clinic relevant cu alți inductori (de exemplu carbamazepină, fenitoină, fenobarbital).

După administrarea dapagliflozin concomitent cu acid mefenamic (un inhibitor al UGT1A9) s-a observat o creștere cu 55% a expunerii sistemice la dapagliflozin, dar fără efect semnificativ clinic asupra excreției urinare a glucozei în 24 ore. Nu se recomandă ajustarea dozelor.

Efectul dapagliflozin asupra altor medicamente

Dapagliflozin poate crește excreția renală de litiu și concentrațiile de litiu din sânge pot fi scăzute. Concentrația serică de litiu trebuie monitorizată mai frecvent după începerea administrării dapagliflozin și dozele trebuie ajustate. Se recomandă ca pacientul să se adreseze medicului care prescrie litiul, în vederea monitorizării concentrației serice de litiu.

În studiile privind interacțiunile efectuate la subiecți sănătoși, care au utilizat în principal un design cu doză unică, dapagliflozin nu a modificat farmacocinetica metforminului, pioglitazonei, sitagliptinei, glimepiridei, hidroclorotiazidei, bumetanidului, valsartanului, digoxinei (un substrat al P-gp) sau warfarinei (S-warfarină, un substrat al izoenzimei CYP2C9), dar nici efectele anticoagulante ale warfarinei, măsurate prin INR. Administrarea asociată a unei singure doze de dapagliflozin 20 mg și simvastatină (un substrat al izoenzimei CYP3A4) a determinat o creștere de 19% a ASC pentru simvastatină și o creștere de 31% a ASC pentru simvastatină acidă. Creșterea expunerilor la simvastatină și simvastatină acidă nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic.

Interferența cu testul 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

Monitorizarea controlului glicemic cu testul 1,5-AG nu este recomandată deoarece valorile 1,5 AG sunt incerte în evaluarea controlului glicemic la pacienții care iau inhibitori SGLT2. Se recomandă utilizarea metodelor alternative pentru monitorizarea controlului glicemic.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea dapagliflozin la femeile gravide sunt inexistente. Studiile efectuate la șobolani au evidențiat efect toxic asupra dezvoltării rinichilor în intervalul de timp care corespunde trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină la om (vezi pct. 5.3). De aceea, utilizarea dapagliflozin nu este recomandată în al doilea și al treilea trimestru de sarcina.

După identificarea unei sarcini, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dapagliflozin și/sau metaboliții săi se elimină în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat eliminarea dapagliflozin/metaboliților săi în lapte, precum și existența unor efecte mediate farmacologic asupra puilor alăptați (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Dapagliflozin nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Efectul dapagliflozin asupra fertilității la om nu a fost studiat. La șobolanii masculi și femele, dapagliflozin nu a avut niciun efect asupra fertilității la niciuna dintre dozele testate.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Fivotta nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie preveniți în legătură cu riscul de hipoglicemie atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau insulină.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Diabet zaharat de tip 2
În studiile clinice efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, peste 15 000 de pacienți au fost tratați cu dapagliflozin.

Evaluarea principală a profilului de siguranță și tolerabilitate a fost efectuată într-o analiză cumulativă prestabilită care a inclus 13 studii de scurtă durată (până la 24 de săptămâni) controlate cu placebo, efectuate la 2 360 subiecți tratați cu dapagliflozin 10 mg și 2 295 la care s-a administrat placebo.

În studiul efectuat cu dapagliflozin pentru evaluarea obiectivelor cardiovasculare la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (studiul DECLARE, vezi pct. 5.1), la 8 574 pacienți s-a administrat dapagliflozin 10 mg și la 8 569 s-a administrat placebo, pe durata unui interval median de expunere de 48 de luni. În total, au fost 30 623 pacienți-ani de expunere la dapagliflozin.
Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în studiile clinice au fost infecțiile genitale.

Insuficiență cardiacă
În studiul efectuat cu dapagliflozin pentru evaluarea rezultatelor cardiovasculare la pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă (studiul DAPA-HF), 2 368 pacienți au fost tratați cu dapagliflozin 10 mg și la 2 368 s-a administrat placebo, pe durata unui interval median de expunere de 18 luni. Populația de studiu a inclus pacienți cu sau fără diabet zaharat de tip 2 și pacienți cu valori ale RFGe $\geq$ 30 ml/minut/1,73 m^2. În studiul efectuat cu dapagliflozin pentru evaluarea rezultatelor cardiovasculare la pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție a ventriculului stâng > 40% (DELIVER), 3 126 de pacienți au fost tratați cu dapagliflozin 10 mg și la 3 127 de pacienți s-a administrat placebo, pe durata unui interval median de expunere de 27 de luni. Populația de studiu a inclus pacienți cu sau fără diabet zaharat de tip 2 și pacienți cu RFGe$\geq$ 25 ml/minut/1,73 m^2.

Profilul general de siguranță pentru dapagliflozin la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost consistent cu profilul de siguranță cunoscut pentru dapagliflozin.

Boală cronică de rinichi
În studiul cu obiectiv renal, cu dapagliflozin la pacienți cu boală cronică de rinichi (DAPA-CKD), 2 149 de pacienți au fost tratați cu dapagliflozin 10 mg și la 2 149 de pacienți s-a administrat placebo, cu o perioadă medie de expunere de 27 de luni. Populația de studiu a inclus pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și pacienți fără diabet, cu RFGe ≥ 25 și ≤ 75 ml/minut/1,73 m^2 și albuminurie (raportul albumină/creatinină în urină [RACU] ≥ 200 și ≤ 5000 mg/g). Tratamentul a continuat dacă RFGe a scăzut la valori sub 25 ml/minut/1,73 m^2.

Profilul general de siguranță pentru dapagliflozin la pacienții cu boală cronică de rinichi a fost în acord cu profilul de siguranță cunoscut pentru dapagliflozin.

Lista tabelară a reacțiilor adverse
Următoarele reacții adverse au fost identificate în studiile clinice controlate cu placebo și în timpul monitorizării după punerea pe piață. Niciuna dintre acestea nu a fost legată de doza administrată. Reacțiile adverse enumerate în continuare sunt clasificate în funcție de frecvență și clasa de aparate, sisteme și organe (system organ class - SOC). Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100), rare (≥ 1/10000 și < 1/1000), foarte rare (< 1/1 0000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1. Reacțiile adverse din studiile clinice controlate cu placebo[a] și din experiența după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	**Foarte frecvente**	**Frecvente[*]**	**Mai puțin frecvente[**]**	**Rare**	**Foarte rare**
Infecţii şi infestări		Vulvo-vaginită, balanită și infecții genitale înrudite[*,b,c] Infecție a tractului urinar[*,b,d]	Infecție fungică		Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrene Fournier)[b,i]
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Hipoglicemie (atunci când s-a utilizat împreună cu SU sau insulină)[b]		Depleție volemică[b,e] Sete[**]	Cetoacidoză diabetic (atunci când s-a utilizat în diabet zaharat de tip 2)[b,i,k]	
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeală			
Tulburări gastrointestinale			Constipație[**] Xerostomie[**]		
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie[j]			Angioedem
Tulburări musculoscheletice şi ale ţesutului conjunctiv		Dorsalgie[*]			
Tulburări		Disurie	Nicturie[**]		Nefrită

renale şi ale căilor urinare		Poliurie[*,f]			tubulointerstițială
Tulburări ale aparatului genital şi sânului			Prurit vulvovaginal[**] Prurit genital [**]		
Investigaţii diagnostice		Creștere a hematocritului[g] Scăderea clearance-ului creatininei în timpul fazei inițiale de tratament[b] Dislipidemie[h]	Creștere a concentrației plasmatice a creatininei în timpul fazei inițiale de tratament[**,b] Creștere a concentrației plasmatice a ureei [**] Scăderea în greutate [**]		

[a]Tabelul prezintă datele obținute într-un interval de maxim 24 săptămâni (pe termen scurt) indiferent de tratamentul de salvare pentru menținerea glicemiei.

[b]Vezi subpunctele corespunzătoare de mai jos pentru informații suplimentare.

[c]Vulvo-vaginita, balanita și infecțiile genitale înrudite includ, de exemplu, următorii termeni preferați predefiniți: infecție micotică vulvo-vaginală, infecție vaginală, balanită, infecție genitală fungică, candidoză vulvo-vaginală, vulvo-vaginită, balanită candidozică, candidoză genitală, infecție genitală, infecție genitală masculină, infecție peniană, vulvită, vaginită bacteriană, abces vulvar.

[d]Infecția tractului urinar include următorii termenii preferați, listați în ordinea frecvenței raportate: infecție a tractului urinar, cistită, infecție a tractului urinar cu Escherichia, infecție a tractului genito-urinar, pielonefrită, trigonită, uretrită, infecție renală și prostatită.

[e]Depleția volemică include, de exemplu, termenii preferați predefiniți: deshidratare, hipovolemie, hipotensiune arterială.

[f]Poliuria include termenii preferați: polakiurie, poliurie, creștere a diurezei.

[g]Modificările medii ale hematocritului față de nivelul inițial au fost de 2,30% pentru dapagliflozin 10 mg versus -0,33% pentru placebo. Valori ale hematocritului > 55% au fost raportate la 1,3% din subiecții tratați cu dapagliflozin 10 mg versus 0,4% pentru subiecții tratați cu placebo.

[h] Modificarea procentuală medie față de momentul inițial pentru dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo, a fost: colesterol total 2,5% versus 0,0%, colesterol HDL 6,0% versus 2,7%; colesterol LDL 2,9% versus -1,0%; trigliceride -2,7% versus -0,7%.

[i]Vezi pct. 4.4.

[j]Reacția adversă a fost identificată în timpul supravegherii după punerea pe piață. Erupția cutanată tranzitorie include următorii termeni preferați, enumerați în ordinea frecvenței în studii clinice: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată pustuloasă, erupție cutanată veziculară, erupție cutanată eritematoasă. În studiile active și placebo-controlate (dapagliflozin, N = 5 936, control, N = 3 403), frecvența erupției cutanate tranzitorii a fost similară pentru dapagliflozin (1,4%) și brațele de control (1,4%).

[k]Raportate în studiul cu privire la obiective cardiovasculare la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (studiul DECLARE). Frecvența se bazează pe rata anuală.

[*]Raportate la ≥ 2% dintre subiecți și ≥ 1% mai mult și la cel puțin 3 subiecți în plus tratați cu dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo.

[**]Raportate de investigator ca fiind posibil legate, probabil legate sau legate de tratamentul studiului și raportate la ≥ 0,2% dintre subiecți și ≥ 0,1% mai frecvent și la cel puțin 3 subiecți în plus din grupul celor tratați cu dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo.

Descrierea anumitor reacții adverse

Vulvo-vaginita, balanita și infecțiile genitale înrudite

În cele 13 studii de evaluare a profilului de siguranță, vulvo-vaginita, balanita și infecțiile genitale înrudite au fost raportate la 5,5% și 0,6% dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. Majoritatea infecțiilor au fost de intensitate ușoară până la moderată, iar subiecții au răspuns la tratamentul standard administrat inițial și au determinat numai în cazuri rare întreruperea

tratamentului cu dapagliflozin. Aceste infecții au fost mai frecvente la femei (8,4% și 1,2% pentru dapagliflozin și, respectiv, placebo), iar subiecții cu antecedente au fost mai susceptibili de a avea o infecție recurentă.

În studiul DECLARE, numărul de pacienți cu evenimente adverse severe de tip infecții genitale a fost mic și cu incidență echilibrată: 2 pacienți în fiecare grup de tratament, cu dapagliflozin și grup cu administrare de placebo.

În studiul DAPA-HF, evenimentele adverse grave asociate infecțiilor genitale nu au fost raportate de niciun pacient din grupul de tratament cu dapagliflozin și au fost raportate de un pacient din grupul cu administrare de placebo. Șapte pacienți (0,3%) au avut evenimente adverse asociate infecțiilor genitale care au dus la întreruperea tratamentului în grupul de tratament cu dapagliflozin și niciun pacient în grupul cu administrare de placebo. În studiul DELIVER, câte un pacient (< 0,1%) din fiecare grup de studiu a raportat un eveniment advers grav asociat infecțiilor genitale. Au fost 3 pacienți (0,1%) cu evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului din cauza infecțiilor genitale în grupul de tratament cu dapagliflozin și niciun pacient în grupul cu administrare de placebo.

În studiul DAPA-CKD, au fost 3 pacienți (0,1%) în grupul de tratament cu dapagliflozin cu evenimente adverse grave asociate infecțiilor genitale și niciun pacient în grupul cu administrare de placebo. Au fost 3 pacienți (0,1%) în grupul de tratament cu dapagliflozin cu evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului din cauza infecțiilor genitale și niciun pacient în grupul cu administrare de placebo. Pentru niciun pacient fără diabet nu au fost raportate evenimente adverse grave asociate infecțiilor genitale sau evenimente adverse care să ducă la întreruperea tratamentului din cauza infecțiilor genitale.

S-au raportat cazuri de fimoză/fimoză dobândită concomitent cu infecții genitale și, în unele cazuri, a fost necesară circumcizia.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)
După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de gangrenă Fournier la pacienți tratați cu inhibitori de SGLT2, inclusiv cu dapagliflozin (vezi pct. 4.4).

În studiul DECLARE, care a inclus 17 160 subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și o perioadă mediană de expunere de 48 de luni, au fost raportate un număr de 6 cazuri de gangrenă Fournier, unul în grupul tratat cu dapagliflozin și 5 în grupul tratat cu placebo.

Hipoglicemia
Frecvența hipoglicemiei a depins de tipul tratamentului de fond utilizat în studiile clinice la pacienții cu diabet zaharat.

Pentru studiile cu dapagliflozin în monoterapie, ca tratament adjuvant cu metformin sau ca tratament adjuvant cu sitagliptin (cu sau fără metformin), frecvența episoadelor minore de hipoglicemie a fost similară (< 5%) între grupurile de tratament, inclusiv în cel cu placebo până la 102 săptămâni de tratament. În toate studiile, episoadele majore de hipoglicemie au fost mai puțin frecvente și comparabile între grupurile tratate cu dapagliflozin și cele la care s-a administrat placebo. Studiile în care a fost utilizat tratamentul adjuvant asociat cu sulfonilureice sau cu insulină au avut incidențe mai mari ale hipoglicemiei (vezi pct. 4.5).

Într-un studiu cu tratament adjuvant asociat cu glimepirid, la săptămânile 24 și 48, episoadele minore de hipoglicemie au fost raportate mai frecvent în grupul tratat cu dapagliflozin 10 mg plus glimepiride (6,0% și, respectiv, 7,9%) decât în cel la care s-a administrat placebo plus glimepirid (2,1% și, respectiv, 2,1%).

Într-un studiu cu tratament adjuvant asociat cu insulină, episoade majore de hipoglicemie au fost raportate la 0,5% și 1,0% dintre subiecții tratați cu dapagliflozin 10 mg plus insulină la săptămânile 24 și, respectiv, 104 și la 0,5% dintre subiecții din grupurile la care s-a administrat placebo plus insulină la săptămânile 24 și 104. Episoade minore de hipoglicemie au fost raportate la săptămânile 24 și 104, la

40,3% și respectiv 53,1% dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg plus insulină și la 34,0% și 41,6% dintre subiecții la care s-a administrat placebo plus insulină.

Într-un studiu cu tratament adjuvant asociat cu metformin și o sulfoniluree, cu durata de până la 24 de săptămâni, nu au fost raportate episoade majore de hipoglicemie. Episoade minore de hipoglicemie au fost raportate la 12,8% dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg plus metformin și o sulfoniluree și la 3,7% dintre subiecții la care s-a administrat placebo plus metformin și o sulfoniluree.

În studiul DECLARE, nu s-a observat un risc crescut de hipoglicemie majoră în cazul tratamentul cu dapagliflozin, comparativ cu placebo. Episoade majore de hipoglicemie au fost raportate la 58 (0,7%) dintre pacienții tratați cu dapagliflozin și la 83 (1,0%) dintre cei la care s-a administrat placebo.

În studiul DAPA-HF au fost raportate episoade de hipoglicemie severă la 4 (0,2%) pacienți atât din grupul de tratament cu dapagliflozin, cât și din grupul cu administrare de placebo. În studiul DELIVER, episoadele de hipoglicemie severă au fost raportate la 6 (0,2%) pacienți din grupul de tratament cu dapagliflozin și la 7 (0,2%) din grupul cu administrare de placebo. Episoadele de hipoglicemie severă au fost observate doar la pacienți cu diabet zaharat de tip 2.

În studiul DAPA-CKD au fost raportate episoade de hipoglicemie severă la 14 pacienți (0,7%) din grupul de tratament cu dapagliflozin și 28 de pacienți (1,3%) din grupul cu administrare de placebo și acestea au fost observate doar la pacienți cu diabet zaharat de tip 2.

Depleția volemică
În cele 13 studii de evaluare a profilului de siguranță, reacții sugestive pentru depleția volemică (incluzând cazurile raportate de deshidratare, hipovolemie sau hipotensiune arterială) au fost raportate la 1,1% și 0,7% dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo; reacții grave au apărut la < 0,2% dintre subiecți, cu o distribuție echilibrată între grupurile la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și placebo (vezi pct. 4.4).

În studiul DECLARE, numărul de pacienți cu evenimente sugestive pentru depleție volemică a fost echilibrat între brațele din studiu: 213 (2,5%) și 207 (2,4%) în brațul de tratament cu dapagliflozin și, respectiv, cu administrare de placebo. Evenimente adverse severe au fost raportate la 81 (0,9%) și 70 (0,8%) subiecți în brațul de tratament cu dapagliflozin și, respectiv, cu administrare de placebo. Incidența evenimentelor a fost în general echilibrată între brațele din studiu, indiferent de subgrupurile stabilite în funcție de vârstă, utilizarea de diuretice, valorile tensiunii arteriale și utilizarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)/blocanți ai receptorilor de tip I pentru angiotensina II (BRA). La pacienții cu valori inițiale ale RFGe < 60 ml/minut/1,73 m^2, s-au înregistrat 19 evenimente de tip evenimente adverse severe sugestive pentru depleție volemică în grupul de tratament cu dapagliflozin și 13 evenimente în grupul cu administrare de placebo.

În studiul DAPA-HF, numărul de pacienți cu evenimente sugestive pentru depleție volemică a fost 170 (7,2%) în grupul de tratament cu dapagliflozin și 153 (6,5%) în grupul cu administrare de placebo. Numărul pacienților cu evenimente adverse grave cu simptome sugestive pentru depleție volemică a fost mai mic în grupul de tratament cu dapagliflozin (23 [1,0%]) comparativ cu administrare de placebo (38 [1,6%]). Rezultatele au fost similare indiferent de prezența diabetului zaharat sau de valorile RFGe la momentul inițial. În studiul DELIVER, numărul de pacienți cu evenimente grave asociate cu simptome sugestive pentru depleție volemică a fost 35 (1,1%) în grupul de tratament cu dapagliflozin și 31 (1,0%) în grupul cu administrare de placebo.

În studiul DAPA-CKD, numărul de pacienți cu evenimente sugestive pentru depleție volemică a fost 120 (5,6%) în grupul de tratament cu dapagliflozin și 84 (3,9%) în grupul cu administrare de placebo. Au fost 16 pacienți (0,7%) cu evenimente adverse grave cu simptome sugestive pentru depleție volemică în grupul de tratament cu dapagliflozin și 15 pacienți (0,7%) în grupul cu administrare de placebo.

Cetoacidoză diabetică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2
În studiul DECLARE, cu o perioadă mediană de expunere de 48 de luni, evenimente de tip CAD au fost raportate la 27 de pacienți în grupul de tratament cu dapagliflozin 10 mg și la 12 pacienți în grupul cu

administrare de placebo. Distribuția evenimentelor a fost uniformă pe durata studiului. Dintre cei 27 de pacienți cu evenimente de tip CAD din grupul de tratament cu dapagliflozin, 22 erau tratați concomitent cu insulină la momentul apariției evenimentului. Factorii care au precipitat CAD au fost cei așteptați la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.4).

În studiul DAPA-HF, au fost raportate evenimente de tip CAD la 3 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 din grupul de tratament cu dapagliflozin și nu au fost raportate la niciun pacient din grupul cu administrare de placebo. În studiul DELIVER, evenimentele de tip CAD au fost raportate la 2 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 din grupul de tratament cu dapagliflozin și nu au fost raportate la niciun pacient din grupul cu administrare de placebo.

În studiul DAPA-CKD, evenimente de tip CAD nu au fost raportate la niciun pacient din grupul de tratament cu dapagliflozin, dar au fost raportate la 2 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 din grupul cu administrare de placebo.

Infecțiile tractului urinar
În cele 13 studii de evaluare a profilului de siguranță, infecțiile tractului urinar au fost raportate mai frecvent pentru dapagliflozin 10 mg, în comparație cu placebo (4,7% față de 3,5%; vezi pct. 4.4). Majoritatea infecțiilor au fost de intensitate ușoară până la moderată, iar subiecții au răspuns la tratamentul standard administrat inițial și au determinat numai în cazuri rare întreruperea tratamentului cu dapagliflozin. Aceste infecții au fost mai frecvente la femei, iar subiecții cu antecedente au fost mai susceptibili de a avea o infecție recurentă.

În studiul DECLARE, evenimente severe de tip infecții de tract urinar au fost raportate mai puțin frecvent în asociere cu dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo, 79 (0,9%) față de, respectiv, 109 (1,3%) evenimente.

În studiul DAPA-HF, numărul pacienților cu evenimente adverse grave de tip infecții de tract urinar a fost 14 (0,6%) în grupul de tratament cu dapagliflozin și 17 (0,7%) în grupul cu administrare de placebo. Câte 5 pacienți (0,2%) din fiecare grup, tratament cu dapagliflozin și administrare de placebo, au avut evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului din cauza infecțiilor de tract urinar. În studiul DELIVER, numărul pacienților cu evenimente adverse grave de tip infecții de tract urinar a fost 41 (1,3%) în grupul de tratament cu dapagliflozin și 37 (1,2%) în grupul cu administrare de placebo. Au fost 13 pacienți (0,4%) cu evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului din cauza infecțiilor de tract urinar în grupul de tratament cu dapagliflozin și 9 (0,3%) în grupul cu administrare de placebo.

În studiul DAPA-CKD, numărul pacienților cu evenimente adverse grave de tip infecții de tract urinar a fost 29 (1,3%) în grupul de tratament cu dapagliflozin și 18 (0,8%) în grupul cu administrare de placebo. Au fost 8 pacienți (0,4%) cu evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului din cauza infecțiilor de tract urinar în grupul de tratament cu dapagliflozin și 3 pacienți (0,1%) în grupul cu administrare de placebo. Numărul pacienților fără diabet pentru care s-au raportat evenimente adverse grave de tip infecții de tract urinar sau evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului din cauza infecțiilor de tract urinar a fost similar în grupurile de studiu (6 [0,9%] versus 4 [0,6%] pentru evenimente adverse grave și 1 [0,1%] versus 0 pentru evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului în grupurile de tratament cu dapagliflozin și, respectiv, cu administrare de placebo).

Creșterea creatininei
Reacțiile adverse referitoare la creșterea concentrației creatininei au fost grupate (de exemplu scăderea clearance-ului creatininei renale, insuficiență renală, creșterea concentrației de creatinină serică și scăderea ratei filtrării glomerulare). Din datele de siguranță cumulate din 13 studii, acest grup de reacții a fost raportat la 3,2% și 1,8% din pacienții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. La pacienții cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară (RFGe la momentul inițial $\geq$ 60 ml/minut/1,73 m^2) acest grup de reacții a fost raportat la 1,3% și 0,8% din pacienții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. Aceste reacții au fost mai frecvente la pacienții cu RFGe la momentul inițial $\geq$ 30 și < 60 ml/minut/1,73 m^2 (18,5% dapagliflozin 10 mg versus 9,3% placebo).

Evaluarea suplimentară a pacienților care au avut reacții adverse legate de funcția renală a demonstrat că cei mai mulți dintre ei au avut modificări ale concentrației creatininei serice de ≤ 44 micromoli/l (≤ 0,5 mg/dl) față de valoarea inițială. Creșterile valorilor creatininei au fost în general tranzitorii în timpul tratamentului continuu sau reversibile după întreruperea tratamentului.

În studiul DECLARE, incluzând pacienți vârstnici și cu insuficiență renală (RFGe < 60 ml/minut/1,73 m^2), RFGe s-a redus în timp în ambele grupuri din studiu. La 1 an, valoarea medie a RFGe a fost ușor mai mică, iar la 4 ani, valoarea medie a RFGe a fost ușor mai mare în grupul de tratament cu dapagliflozin, comparativ cu cel cu administrare de placebo.

În studiile DAPA-HF și DELIVER, valorile RFGe au scăzut în timp, atât în grupul de tratament cu dapagliflozin, cât și în grupul cu administrare de placebo. În studiul DAPA-HF, reducerea inițială a RFGe medie a fost -4,3 ml/minut/1,73 m^2 în grupul de tratament cu dapagliflozin și -1,1 ml/minut/1,73 m^2 în grupul cu administrare de placebo. După 20 de luni, modificarea valorilor RFGe față de momentul inițial a fost similară în grupurile de studiu: -5,3 ml/minut/1,73 m^2 în grupul de tratament cu dapagliflozin și -4,5 ml/minut/1,73 m^2 în grupul cu administrare de placebo. În studiul DELIVER, reducerea RFGe medie după o lună a fost -3,7 ml/minut/1,73 m^2 în grupul de tratament cu dapagliflozin și -0,4 ml/minut/1,73 m^2 în grupul cu administrare de placebo. După 24 de luni, modificarea valorilor RFGe față de momentul inițial a fost similară în grupurile de studiu: -4,2 ml/minut/1,73 m^2 în grupul de tratament cu dapagliflozin și -3,2 ml/minut/1,73 m^2 în grupul cu administrare de placebo.

În studiul DAPA-CKD, valorile RFGe au scăzut în timp, atât în grupul de tratament cu dapagliflozin, cât și în grupul cu administrare de placebo. Reducerea inițială (ziua 14) a RFGe medie a fost -4,0 ml/minut/1,73 m^2 în grupul de tratament cu dapagliflozin și -0,8 ml/minut/1,73 m^2 în grupul cu administrare de placebo. După 28 de luni, modificarea valorilor RFGe față de momentul inițial a fost: -7,4 ml/minut/1,73 m^2 în grupul de tratament cu dapagliflozin și -8,6 ml/minut/1,73 m^2 în grupul cu administrare de placebo.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al dapagliflozin observat într-un studiu clinic la copii cu vârsta de 10 ani și peste cudiabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 5.1) a fost similar cu cel constatat în studiile la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Dapagliflozin nu a determinat efecte toxice la subiecți sănătoși după administrare în doze orale unice de până la 500 mg (de 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om). Acești subiecți au prezentat glucoză decelabilă în urină pentru un interval de timp a cărui durată a depins de doză (cel puțin 5 zile în cazul dozei de 500 mg), fără să fie raportate episoade de deshidratare, hipotensiune arterială sau dezechilibre electrolitice, și fără un efect semnificativ clinic asupra intervalului QTc. Incidența hipoglicemiei a fost similară cu placebo. În studiile clinice în care s-au administrat doze zilnice unice de până la 100 mg (de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om) timp de 2 săptămâni la subiecți sănătoși și la subiecți cu diabet zaharat de tip 2, incidența hipoglicemiei a fost puțin mai mare decât cea înregistrată pentru placebo și nu a depins de doza administrată. Frecvența reacțiilor adverse, inclusiv a deshidratării sau hipotensiunii arteriale, a fost similară cu cea observată după administrarea

placebo și nu s-au înregistrat modificări semnificative clinic, dependente de doză, ale parametrilor de laborator, inclusiv ale electroliților plasmatici și ale biomarkerilor funcției renale.

În cazul unui supradozaj, trebuie inițiat un tratament suportiv adecvat, în conformitate cu starea clinică a pacientului. Eliminarea dapagliflozin prin hemodializă nu a fost studiată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabet, Inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiuglucoză (SGLT2), codul ATC: A10BK01

Mecanism de acţiune

Dapagliflozin este un inhibitor foarte puternic (K_i: 0.55 nM), selectiv și reversibil al SGLT2.

Inhibarea SGLT2 de către dapagliflozin reduce reabsorbția glucozei din filtratul glomerular la nivelul tubilor proximali, cu reducerea concomitentă a reabsorbției de sodiu, ducând la excreția urinară a glucozei și diureză osmotică. Astfel, dapagliflozin crește transportul de sodiu la nivelul tubilor distali, ceea ce determină creșterea feedback-ului tubuloglomerular și reducerea presiunii intraglomerulare. Acest efect, în combinație cu diureza osmotică, duce la reducerea supraîncărcării volemice, scăderea tensiunii arteriale și scăderea presarcinii și postsarcinii, ceea ce poate avea efecte benefice asupra remodelării cardiace și funcției diastolice, precum și păstrării funcției renale. Beneficiile dapagliflozin la nivel cardiovascular și renal nu depind doar de efectul hipoglicemiant și nu se limitează la pacienții cu diabet zaharat, așa cum s-a demonstrat în studiile DAPA-HF, DELIVER și DAPA-CKD. Alte efecte includ creșterea hematocritului și scăderea greutății corporale.

Dapagliflozin îmbunătățește atât glicemia à jeun, cât și pe cea post-prandială prin reducerea reabsorbției renale a glucozei, urmată de excreția urinară a acesteia. Această excreție a glucozei (efect glicozuric) se observă după administrarea primei doze, continuă în întregul interval de 24 de ore dintre administrări și este susținută pe toată durata tratamentului. Cantitatea de glucoză eliminată de către rinichi prin acest mecanism depinde de concentrația plasmatică a glucozei și de RFG. Astfel, la pacienți cu valori normale ale glicemiei, dapagliflozin prezintă un risc mic de hipoglicemie. Dapagliflozin nu afectează producția normală endogenă de glucoză ca răspuns la hipoglicemie. Dapagliflozin acționează independent de secreția și acțiunea insulinei. Îmbunătățirea evaluării modelului homeostatic pentru funcția celulelor beta (HOMA beta-cell) a fost observată în studiile clinice efectuate cu dapagliflozin.

SGLT2 este exprimat selectiv în rinichi. Dapagliflozin nu inhibă alți transportori ai glucozei importanți pentru transportul acesteia spre țesuturile periferice și este de > 1 400 ori mai selectiv pentru SGLT2 comparativ cu SGLT1, principalul transportor intestinal responsabil pentru absorbția glucozei.

Efecte farmacodinamice

Creșteri ale cantității de glucoză excretată în urină au fost observate la subiecții sănătoși și la cei cu diabet zaharat de tip 2 după administrarea dapagliflozin. Aproximativ 70 g glucoză au fost excretate zilnic prin urină (corespunzătoare la 280 kcal/zi) după administrarea unei doze de dapagliflozin de 10 mg/zi la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 timp de 12 săptămâni. Dovezi ale excreției susținute de glucoză au fost observate la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg/zi timp de 2 ani.

De asemenea, această excreție urinară a glucozei indusă de dapagliflozin determină o diureză osmotică și creșteri ale volumului urinar la subiecți cu diabet zaharat de tip 2. Creșterile volumului urinar observate la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu dapagliflozin 10 mg s-au menținut la 12 săptămâni și au ajuns până la aproximativ 375 ml/zi. Creșterea volumului urinar s-a asociat cu o creștere ușoară și tranzitorie a excreției urinare a sodiului, dar care nu s-a asociat cu modificarea concentrațiilor

plasmatice ale acestui electrolit.

De asemenea, excreția urinară a acidului uric a crescut tranzitor (pentru 3-7 zile) și a fost însoțită de o reducere susținută a concentrației plasmatice de acid uric. La 24 săptămâni, reducerile concentrațiilor plasmatice de acid uric au fost cuprinse între -48,3 și -18,3 micromoli/l (-0,87 și -0,33 mg/dl).

Eficacitate şi siguranţă clinică

Diabet zaharat de tip 2

Îmbunătățirea controlului glicemic și reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare și renale reprezintă părți integrante ale tratamentului diabetului zaharat de tip 2.

Pentru evaluarea eficacității controlului glicemic și a siguranței dapagliflozin, s-au efectuat paisprezece studii clinice dublu-orb, randomizate, controlate care au inclus 7 056 subiecți adulți cu diabet zaharat de tip 2; 4 737 subiecți din aceste studii au fost tratați cu dapagliflozin. Douăsprezece studii au avut o perioadă de tratament de 24 săptămâni, 8 dintre acestea cu extensii pe termen lung cuprinse între 24 și 80 săptămâni (până la o durată totală a studiului de 104 săptămâni), un studiu a avut o durată de 28 de săptămâni și un studiu a avut o durată de 52 săptămâni cu o extensie pe termen lung de 52 și 104 săptămâni (durată totală a studiului de 208 săptămâni). Durata medie a diabetului zaharat a fost cuprinsă între 1,4 și 16,9 ani. Dintre subiecți, cincizeci la sută (50%) prezentau insuficiență renală ușoară și 11% prezentau insuficiență renală moderată. Cincizeci și unu la sută (51%) dintre subiecți au fost de sex masculin, 84% de rasă albă, 8% asiatici, 4% de rasă neagră și 4% aparțineau altor grupe rasiale. Optzeci și unu la sută (81%) dintre subiecți au avut un indice de masă corporală (IMC) ≥ 27. În plus, două studii controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni au fost efectuate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 fără un control adecvat și hipertensiune arterială.

Un studiu de evaluare a obiectivelor cardiovasculare (DECLARE) a fost efectuat cu dapagliflozin 10 mg, comparativ cu placebo, la 17 160 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu sau fără boală cardiovasculară diagnosticată, pentru a determina efectul în privința evenimentelor cardiovasculare și renale.

Controlul glicemic
Monoterapie
Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni (cu o perioadă de extensie suplimentară) a fost efectuat pentru a evalua siguranța și eficacitatea monoterapiei cu dapagliflozin la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 fără un control adecvat. Tratamentul cu dapagliflozin administrat o dată pe zi a determinat reduceri semnificative statistic ($p < 0,0001$) ale HbA_{1c} comparativ cu placebo (Tabelul 2).
În perioada de extensie, reducerile HbA_{1c} s-au menținut până în săptămâna 102 (modificare medie ajustată față de valorile inițiale de -0,61%, și -0,17% pentru dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo).

Tabelul 2. Rezultatele la săptămâna 24 (LOCF[a]) ale unui studiu cu dapagliflozin administrat în monoterapie, controlat cu placebo

	Monoterapie	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**
N[b]	70	75
HbA_{1c} (%)		
Valoare inițială (medie)	8,01	7,79
Modificare față de valorile inițiale[c]	-0,89	-0,23
Diferență față de placebo[c] (IÎ 95%)	-0,66[*](-0,96, -0,36)	
Subiecți (%) care au obținut: HbA_{1c} <7%		
Ajustat în funcție de valorile inițiale	50,8[§]	31,6
Body weight (kg)		
Valoare inițială (medie)	94,13	88,77

Modificare față de valorile inițiale[c]	-3,16	-2,19
Diferență față de placebo[c] (IÎ 95%)	-0,97 (-2,20, 0,25)	

[a]LOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (last observation carried forward)
[b]Toți subiecții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin o doză din medicația dublu-orb a studiului în timpul perioadei dublu-orb de evaluare pe termen scurt
[c]Media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială
[*]valoarea p < 0,0001 comparativ cu placebo
[§]Neevaluat pentru semnificația statistică ca rezultat al procedurii succesive de testare a criteriilor secundare de evaluare

Terapie adăugată în asociere
Într-un studiu cu durata de 52 săptămâni, cu control activ, de non-inferioritate (cu o perioadă de extensie de 52 și 104 săptămâni), dapagliflozin a fost evaluat ca tratament adăugat, în asociere cu metformin, comparativ cu o sulfoniluree (glipizidă) ca tratament adăugat, în asociere cu metformin, la subiecți cu control glicemic inadecvat (HbA_{1c} > 6,5% și ≤ 10%). Rezultatele au demonstrat o reducere medie similară a HbA_{1c} înregistrată între momentul inițial și săptămâna 52, comparativ cu glipizidă, dovedindu-se astfel non-inferioritatea (Tabelul 3). La săptămâna 104, modificarea medie ajustată față de valorile inițiale a HbA_{1c} a fost de -0,32% pentru dapagliflozin și de -0,14 % pentru glipizidă. La săptămâna 208, modificarea medie ajustată față de valorile inițiale a HbA_{1c} a fost de -0,10% pentru dapagliflozin și de 0,20% pentru glipizidă. La 52, 104 și 208 săptămâni, un procent semnificativ mai mic de subiecți din grupul tratat cu dapagliflozin (3,5% ,4,3% și respectiv 5,0 %) a prezentat cel puțin un episod de hipoglicemie comparativ cu grupul tratat cu glipizidă (40,8%, 47,0% și, respectiv, 50,0%). Proporția subiecților rămași în studiu la săptămâna 104 și săptămâna 208 a fost de 56,2% și 39,7% pentru grupul tratat cu dapagliflozin și de 50,0% și 34,6% pentru grupul tratat cu glipizidă.

Tabelul 3. Rezultatele din săptămâna 52 (LOCF[a]) ale unui studiu cu control activ, care a comparat dapagliflozin șiglipizidă ca tratament adăugat, în asociere cu metformin

Parametru	**Dapagliflozin + metformin**	**Glipizide + metformin**
N[b]	400	401
HbA_{1c} (%)		
Modificare față de valorile inițiale[c]	7,69	7,74
Diferență față de glipizidă + metformin[c] (IÎ 95%)	-0,52 0,00[d] (-0,11, 0,11)	-0,52
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	88,44	87,60
Modificare față de valorile inițiale[c]	-3,22	1,44
Diferență față de glipizidă + metformin[c] (IÎ 95%)	-4.65[*] (-5,14, -4,17)	

[a]LOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate
[b]Subiecți randomizați și tratați, la care s-au efectuat evaluarea inițială și cel puțin o evaluare ulterioară a eficacității
[c]Media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială
[d]Non-inferior comparativ cu glipizidă + metformin
*valoarea p <0,0001

Dapagliflozin administrat ca tratament adăugat, în asociere cu metformin, glimepiridă, metformin în asociere cu o sulfoniluree, sitagliptină (cu sau fără metformin) sau insulină a dus la obținerea unor reduceri semnificative statistic ale HbA_{1c} la 24 săptămâni, comparativ cu subiecții la care s-a administrat placebo (p < 0,0001; Tabelele 4, 5 și 6).

Reducerile HbA_{1c} observate în săptămâna 24 s-au menținut în studiile cu tratament adăugat, în asociere (glimepiridă și insulină) după evaluarea datelor de la 48 săptămâni (glimepiridă) și până la săptămâna 104 (insulină). În săptămâna 48 atunci când dapagliflozin a fost adăugat la sitagliptină (cu sau fără metformin), modificarea medie ajustată față de momentul inițial pentru dapagliflozin 10 mg și placebo a fost -0,30% și, respectiv 0,38%. Pentru studiul cu tratament adăugat, în asociere cu metformin, reducerile HbA_{1c} s-au menținut până la săptămâna 102 (modificare medie ajustată față de valorile inițiale de -0,78% și 0,02% pentru 10 mg și, respectiv, placebo). Pentru insulină, reducerile HbA_{1c} la săptămâna 104 (cu sau fără medicament hipoglicemiant administrat oral suplimentar), au fost de -0,71% și -0,06% modificare medie ajustată față de valorile inițiale pentru dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. La

săptămânile 48 și 104, doza de insulină a rămas stabilă în comparație cu valorile inițiale la subiecții tratați cu dapagliflozin 10 mg la o doză medie de 76 UI/zi. Creșterea medie la grupul la care s-a administrat placebo a fost de 10,5 UI/zi și 18,3 UI/zi față de valorile inițiale (doza medie de 84 și 92 UI/zi) la săptămânile 48 și, respectiv, 104. Proporția subiecților rămași în studiu la săptămâna 104 a fost de 72,4% pentru grupul tratat cu dapagliflozin 10 mg și de 54,8% pentru grupul la care s-a administrat placebo.

Tabelul 4. Rezultatele din săptămâna 24 (LOCF[a]) ale studiilor cu dapagliflozin ca terapie adăugată în asociere cu metformin sau sitagliptină (cu sau fără metformin), controlate cu placebo.

	Tratament combinat			
	Metformin[1]		**Inhibitor DPP-4 (sitagliptină [2]) ± metformin**[1]	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**	**Dapagliflozin 10 mg**	**Placebo**
N[b]	135	137	223	224
HbA_{1c} (%)				
Valoare inițială (medie)	7,92	8,11	7,90	7,97
Modificare față de valorile inițiale[c]	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Diferență față de placebo[c] (IÎ 95%)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
Subiecți (%) care au obținut: HbA_{1c} <7% Ajustat în funcție de valorile inițiale	40,6**	25,9		
Greutate corporală (kg)				
Valoare inițială (medie)	86,28	87,74	91,02	89,23
Modificare față de valorile inițiale[c]	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Diferență față de placebo[c] (95% CI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

[1]Metformin ≥1500 mg/zi;
[2]Sitagliptină 100 mg/zi
[a]LOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (last observation carried forward)
[b]Toți subiecții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin o doză din medicația dublu-orb a studiului în timpul perioadei dublu-orb de evaluare pe termen scurt
[c]Media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială
*valoarea p <0,0001 față de placebo + medicament hipoglicemiant oral
**valoarea p<0,05 față de placebo + medicament hipoglicemiant oral

Tabelul 5. Rezultatele studiilor controlate cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, care au urmărit dapagliflozin administrat ca terapie adăugată în asocierecu sulfoniluree (glimepiridă) sau cu metformin în asociere cu o sulfoniluree

	Tratament combinat			
	Sulfoniluree (glimepiridă[1]**)**		**Sulfoniluree + metformin**[2]	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**	**Dapagliflozin 10 mg**	**Placebo**
N[a]	151	145	108	108
HbA_{1c} (%)[b]				
Valoare inițială (medie)	8,07	8,15	8,08	8,24
Modificare față de valorile inițiale[c]	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Diferență față de placebo[c] (IÎ 95%)	-0,68* (-0,86, -0,51)		-0,69* (-0,89, -0,49)	
Subiecți (%) care au obținut: HbA_{1c} <7% (LOCF)[d] Ajustat în funcție de valorile inițiale	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Greutate corporală (kg) (LOCF)[d]				
Valoare inițială (medie)	80,56	80,94	88,57	90,07
Modificare față de valorile inițiale[c]	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Diferență față de placebo[c] (IÎ 95%)	-1,54* (-2,17, -0,92)		-2,07* (-2,79, -1,35)	

[1]glimepiridă 4 mg/zi;
[2]Metformin (formulări cu eliberare imediată sau prelungită) ≥ 1500 mg/zi plus doza maximă tolerată, care trebuie

să fie cel puțin jumătate din doza maximă, a unei sulfoniluree pentru cel puțin 8 săptămâni înaintea înrolării.
[a] Subiecți randomizați și tratați, la care s-au efectuat evaluarea inițială și cel puțin o evaluare ulterioară a eficacității.
[b]Coloanele 1 și 2, HbA_{1c} a fost analizată utilizând LOCF (a se vedea nota de subsol d); Coloanele 3 și 4, HbA_{1c} a fost analizată utilizând LRM (a se vedea nota de subsol e).
[c]Media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială
[d]LOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (last observation carried forward)
[e]LRM: Analiza măsurătorilor longitudinale repetate
*valoarea p<0,0001 față de placebo + medicament(e) hipoglicemiant(e) oral(e)

Tabelul 6. Rezultatele din săptămâna 24 (LOCFa) ale unui studiu controlat cu placebo, care a urmărit dapagliflozin ca terapie adăugată la insulină (administrată singură sau împreună cu medicamente hipoglicemiante orale)

Parametru	**Dapagliflozin 10 mg + insulină ± medicamente hipoglicemiante orale**[2]	**Placebo + insulină ± medicamente hipoglicemiante orale**[2]
N[b]	194	193
HbA_{1c} (%)		
Valoare inițială (medie)	8,58	8,46
Modificare față de valorile inițiale[c]	-0,90	-0,30
Diferență față de placebo[c] (IÎ 95%)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	94,63	94,21
Modificare față de valorile inițiale[c]	-1,67	0,02
Diferență față de placebo[c] (IÎ 95%)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Doză zilnică medie de insulină (IU)[1]		
Valoare inițială (medie)	77,96	73,96
Modificare față de valorile inițiale[c]	-1,16	5,08
Diferență față de placebo[c] (IÎ 95%)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Subiecți cu o reducere a dozei zilnice medii de insulină de cel puțin 10% (%)	19,7**	11,0

[a]LOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (last observation carried forward, LOCF) (înainte de sau chiar în data primei creșteri a dozei de insulină, dacă a fost necesară)
[b]Toți subiecții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin o doză din medicația dublu-orb a studiului în timpul perioadei dublu-orb de evaluare pe termen scurt
[c]Media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială și prezența medicamentului hipoglicemiant oral
*valoarea p <0,0001 față de placebo + insulină ± medicament hipoglicemiant oral
**valoarea p<0,05 față de placebo + insulină ± medicament hipoglicemiant oral
[1]Creșterea dozei de insulină administrată (inclusiv a insulinei cu durată scurtă de acțiune, intermediară și bazală) a fost permisă doar dacă subiecții au îndeplinit criteriile prestabilite pentru glicemia à jeun.
[2]Cincizeci la sută dintre subiecți erau tratați inițial cu insulină în monoterapie; 50 % erau tratați pe lângă insulină cu unul sau două medicamente hipoglicemiante orale. Din acest al doilea grup, 80% erau tratați numai cu metformin, 12% erau tratați cu metformin și un medicament sulfonilureic, iar restul erau tratați cu alte medicamente hipoglicemiante orale.

În asociere cu metformin la pacienți fără tratament anterior
Un număr total de 1 236 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 fără tratament anterior și control inadecvat ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$ și $\leq 12\%$) au participat în două studii controlate activ, cu durată de 24 de săptămâni, pentru evaluarea eficacității și siguranței dapagliflozin (5 mg sau 10 mg) în asociere cu metformin la pacienți fără tratament anterior comparativ cu fiecare dintre substanțele active administrate în monoterapie.

Tratamentul cu dapagliflozin 10 mg în asociere cu metformin (până la 2 000 mg pe zi) a asigurat îmbunătățirea semnificativă a HbA_{1c} în comparație cu fiecare dintre substanțele active administrate în monoterapie (Tabel 7) și a condus la reduceri mai mari ale glicemiei à jeun (FPG) (comparativ cu componentele individuale) și greutății corporale (comparativ cu metformin).

Tabelul 7. Rezultatele în săptămâna 24 (LOCF[a]) dintr-un studiu controlat activ, cu dapagliflozin și cu metformin, cu tratament în asociere cu dapagliflozin și metformin la pacienți fără tratament anterior

Parametru	Dapagliflozin 10 mg + metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA_{1c} (%)			
Valoare inițială (medie)	9,10	9,03	9,03
Modificare față de valorile inițiale[c]	-1,98	-1,45	-1,44
Diferența față de dapagliflozin[c] (IÎ 95%)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Diferența față de metformin[c] (IÎ 95%)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

[a]LOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (înainte de stabilizare pentru subiecții stabilizați).
[b]Toți subiecții randomizați cărora li s-a administrat cel puţin o doză din medicația dublu-orb a studiului în timpul perioadei dublu-orb de evaluare pe termen scurt.
[c]Media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială.
*valoarea p <0,0001.

Tratament în asociere cu exenatidă cu eliberare prelungită
Într-un studiu clinic cu protocol dublu-orb, controlat cu comparator activ, cu durata de 28 de săptămâni, tratamentul cu dapagliflozin în asociere cu exenatidă cu eliberare prelungită (un agonist al receptorilor GLP-1) a fost comparat cu monoterapiile cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită, la pacienți cu control glicemic inadecvat cu metformin în monoterapie (HbA_{1c} ≥8% and ≤12%). În toate grupele de tratament a fost observată reducerea HbA_{1c} față de momentul inițial. Grupul cu tratament cu dapagliflozin 10 mg în asociere cu exenatidă cu eliberare prelungită a prezentat reducere mai mare a valorilorHbA_{1c} față de momentul inițial, comparativ cu grupurile cu
dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită administrate individual (Tabelul 8).

Tabelul 8. Rezultatele unui studiu cu durata de 28 de săptămâni cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită administrate individual comparativ cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită administrate în asociere cu metformin (populația cu intenție de tratament)

Parametru	Dapagliflozin 10 mg QD + exenatida cu eliberare prelungită 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW + placebo QD
N	**228**	**230**	**227**
HbA_{1c} (%)			
Valoare inițială (medie)	9,29	9,25	9,26
Modificare față de valorile inițiale[a]	-1,98	-1,39	-1,60
Diferența medie în modificarea față de valorile inițiale între tratamentul combinat și fiecare medicament în parte (IÎ 95%)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Subiecți (%) care au obținut HbA_{1c} <7%	44,7	19,1	26,9
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	92,13	90,87	89,12
Modificare față de valorile inițiale[a]	-3,55	-2,22	-1,56
Diferența medie în modificarea față de valorile inițiale între tratamentul combinat și fiecare medicament în parte (IÎ 95%)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD =o dată pe zi, QW = o dată pe săptămână, N = număr de pacienți, IÎ = interval de încredere.
[a]Media celor mai mici pătrate ajustată și diferența(ele) între grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea față de valorile inițiale în săptămâna 28 sunt modelate utilizând un model mixt cu măsurători repetate (MMRM)

care a inclus tratamentul, regiunea, stratificarea în funcție de HbA_{1c} la momentul inițial (< 9,0% sau ≥ 9,0%), săptămâna și tratamentul în funcție de interacțiunea săptămânală ca factori ficși și valorile inițiale covariate.
*p <0,001, **p <0,01.
Toate valorile p sunt ajustate pentru multiplicitate.
Analizele au exclus măsurătorile după terapia de salvare și după întreruperea precoce a medicamentului de investigație clinică.

Glicemia à jeun
Tratamentul cu dapagliflozin 10 mg administrat în monoterapie sau în asociere cu metformin, glimepiridă, metformin și o sulfoniluree, sitagliptină (cu sau fără metformin) sau insulină a determinat reduceri semnificative statistic ale FPG (între -1,90 și -1,20 mmol/l [între -34,2 și -21,7 mg/dl]) comparativ cu placebo (între -0,33 și 0,21 mmol/l [între -6,0 și 3,8 mg/dl]). Acest efect a fost observat în săptămâna 1 de tratament și s-a menținut în studiile care s-au prelungit până în săptămâna 104.

Tratamentul în asociere cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale FPG în săptămâna 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), comparativ cu -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) pentru dapagliflozin (p < 0,001) și -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) pentru exenatidă (p < 0,001).

Într-un studiu dedicat care a inclus subiecți diabetici cu o eRFG ≥ 45 până la < 60 ml/minut/1,73 m^2, tratamentul cu dapagliflozin a demonstrat reduceri în ceea ce privește FPG în săptămâna 24: - 1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) comparativ cu -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) pentru placebo (p = 0,001).

Glicemia post-prandială
Tratamentul cu dapagliflozin 10 mg administrat în asociere cu glimepirid a determinat reduceri semnificative statistic ale glicemiei înregistrate la 2 ore post-prandial, la 24 săptămâni, și care s-au menținut până în săptămâna 48.

Tratamentul cu dapagliflozin 10 mg administrat în asociere cu sitagliptin (cu sau fără metformin) a determinat reduceri ale glicemiei înregistrate la 2 ore postprandial, la 24 săptămâni, și care s-au menținut până în săptămâna 48.

Tratamentul asociat cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale glicemiei post-prandiale la 2 ore în săptămâna 28, comparativ cu fiecare medicament în parte.

Greutatea corporală
Dapagliflozin 10 mg administrat în asociere cu metformin, glimepiridă, metformin și o sulfoniluree, sitagliptină (cu sau fără metformin) sau insulină a dus la reduceri semnificative statistic ale greutății corporale la 24 săptămâni (p < 0,0001; Tabelele 4 și 5). Aceste efecte au fost menținute în studiile desfășurate pe termen lung. La 48 săptămâni, diferența pentru dapagliflozin administrat în asociere cu sitagliptină (cu sau fără metformin) comparativ cu placebo, a fost -2,22 kg. La 102 săptămâni, diferența pentru dapagliflozin administrat în asociere cu metformin comparativ cu placebo, sau administrat în asociere cu insulină comparativ cu placebo a fost -2,14 și, respectiv, -2,88 kg.

Dapagliflozin administrat în asociere cu metformin într-un studiu cu control activ, de non-inferioritate, a determinat o reducere semnificativă statistic a greutății corporale comparativ cu glipizid de -4,65 kg la 52 săptămâni (p < 0,0001, Tabelul 3) care s-a menținut la 104 și 208 săptămâni (-5,06 kg și, respectiv, -4,38 kg).

Tratamentul asociat cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale greutății corporale comparativ cu fiecare medicament în parte (Tabelul 8).

Un studiu cu durata de 24 săptămâni care a inclus 182 subiecți diabetici și în care s-a folosit absorbțiometria dual cu raze X (DXA) pentru evaluarea compoziției corporale, a demonstrat reduceri ale greutății corporale și ale masei adipoase corporale măsurată cu ajutorul DXA, în cazul administrării dapagliflozin 10 mg împreună cu metformin comparativ cu placebo plus metformin, mai degrabă decât pierderi lichidiene sau reduceri ale țesuturilor slabe. Tratamentul cu dapagliflozin plus metformin a dus

la o reducere numerică a țesutului adipos visceral față de tratamentul cu placebo plus metformin într-un substudiu care a folosit imagistica prin rezonanță magnetică nucleară.

Tensiunea arterială
Într-o analiză pre-specificată cumulată a 13 studii clinice controlate cu placebo, tratamentul cu dapagliflozin 10 mg a dus la o variație a tensiunii arteriale sistolice față de valorile inițiale de -3,7 mmHg, iar a celei diastolice de -1,8 mmHg, comparativ cu reducerile observate în grupul la care sa administrat placebo, de -0,5 mmHg pentru tensiunea sistolică și -0,5 mmHg pentru cea diastolică, în săptămâna 24. Reduceri similare au fost observate până la 104 săptămâni.

Tratamentul asociat cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale tensiunii arteriale sistolice în săptămâna 28 (-4,3 mmHg) comparativ cu dapagliflozin (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) și exenatidă cu eliberare prelungită (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

În două studii controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, un total de 1 062 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 fără un control adecvat și hipertensiune arterială (în ciuda tratamentului stabil preexistent cu un IECA sau BRA într-unul din studii și un IECA sau BRA plus tratament antihipertensiv suplimentar în celălalt studiu) au fost tratați cu dapagliflozin 10 mg sau placebo. În săptămâna 12 pentru ambele studii, dapagliflozin 10 mg plus tratamentul antidiabetic obișnuit a determinat îmbunătățirea HbA_{1c} și reducerea tensiunii sistolice controlate cu placebo cu o medie de 3,1 mmHg și, respectiv 4,3 mmHg..

Într-un studiu dedicat care a inclus subiecți diabetici cu o eRFG ≥ 45 până la < 60 ml/minut/1,73 m^2, tratamentul cu dapagliflozin a demonstrat reduceri în ceea ce privește tensiunea arterială sistolică în săptămâna 24: -4,8 mmol/l comparativ cu -1,7 mmol/l pentru placebo ($p < 0,05$).

Controlul glicemic la pacienți cu insuficiență renală moderată BCR 3A (RFGe ≥45 și <60 ml/min/1.73 m^2)
Eficacitatea dapagliflozin a fost evaluată într-un studiu dedicat care a inclus subiecți diabetici cu o RFGe ≥ 45 până la < 60 ml/minut/1,73 m^2 care a avut un control glicemic inadecvat pentru îngrijirea obișnuită. Tratamentul cudapagliflozin a dus la reduceri ale HbA_{1c} și greutății corporale comparativ cu placebo (Tabelul 9).

Tabelul 9. Rezultatele în săptămâna 24 într-un studiu controlat cu placebo cu dapagliflozin la pacienții diabetici cu o RFGe ≥45 până la <60 ml/min/1.73 m^2

	Dapagliflozin[a] 10 mg	**Placebo[a]**
N[b]	**159**	**161**
HbA_{1c} (%)		
Valoare inițială (medie)	8,35	8,03
Modificare față de valorile inițiale[b]	-0,37	-0,03
Diferență față de placebo[b] (IÎ 95%)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	92,51	88,30
Procent față de valoarea inițială[c]	-3,42	-2,02
Diferența procentuală față de placebo[c] (IÎ 95%)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

[a] Metformin sau metformin clorhidrat au fost parte din îngrijirea obișnuită la 69,4% și 64,0% dintre pacienți pentru grupurile cu dapagliflozin și respectiv placebo.
[b] Media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială
[c] Derivată din media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială
* $p<0,001$

Pacienții cu o valoare inițială a HbA_{1c} ≥ 9%
Într-o analiză pre-specificată a subiecților cu o valoare inițială a HbA_{1c} ≥ 9%, tratamentul cu dapagliflozin 10 mg a dus la o reducere semnificativă statistic a HbA_{1c} la săptămâna 24 ca o monoterapie (modificare medie ajustată față de momentul inițial: -2,04% și 0,19% pentru dapagliflozin 10 mg și respectiv placebo) și ca tratament asociat la metformin (modificare medie ajustată față de momentul inițial: -1,32% și -0,53% pentru dapagliflozin și, respectiv, placebo).

Obiective cardiovasculare și renale
DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) a fost un studiu clinic internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat efectuat pentru a determina efectul dapagliflozin comparativ cu placebo, asupra obiectivelor cardiovasculare în condițiile adăugării la terapia actuală de fond. Toți pacienții au avut diabet zaharat de tip 2 și fie cel puțin doi factori suplimentari de risc cardiovascular (vârsta ≥ 55 de ani în cazul bărbaților sau ≥ 60 de ani în cazul femeilor și unul sau mai multe dintre următoarele: dislipidemie, hipertensiune arterială sau status de fumător actual) sau boală cardiovasculară diagnosticată.

Dintre cei 17160 de pacienți randomizați, 6974 (40,6%) au avut boală cardiovasculară diagnosticată și 10 186 (59,4%) nu au avut astfel de boală. Un număr de 8582 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra tratament cu dapagliflozin 10 mg și 8578 pentru a li se administra placebo, urmărirea mediană fiind de 4,2 ani.

Vârsta medie a populației înrolate a fost de 63,9 ani, 37,4% au fost femei. În total, la 22,4% dintre pacienți durata diabetului zaharat a fost de ≤ 5 ani, durata medie a diabetului zaharat fiind de 11,9 ani. Valoarea medie a HbA_{1c} a fost de 8,3%, iar valoarea medie a IMC a fost de 32,1 kg/m^2.

La momentul inițial, 10,0% dintre pacienți au prezentat insuficiență cardiacă în antecedente. Valoarea medie a RFGe a fost de 85,2 ml/minut/1,73 m^2, 7,4% dintre pacienți au avut o valoare a RFGe < 60 ml/minut/1,73 m^2, iar 30,3% dintre pacienți au prezentat micro- sau macroalbuminurie (RACU ≥ 30 și ≤ 300 mg/g sau, respectiv, > 300 mg/g).

Majoritatea pacienților (98%) utiliza unul sau mai multe medicamente antidiabetice la momentul inițial, incluzând metformin (82,0%), insulină (41%) și sulfoniluree (43%).

Criteriile principale au fost intervalul de timp până la primul eveniment compus de tip deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic (evenimente adverse cardiovasculare majore) și intervalul de timp până la primul eveniment compus de tip spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară. Criteriile secundare au fost un criteriu compus de tip renal și mortalitate de orice cauză.

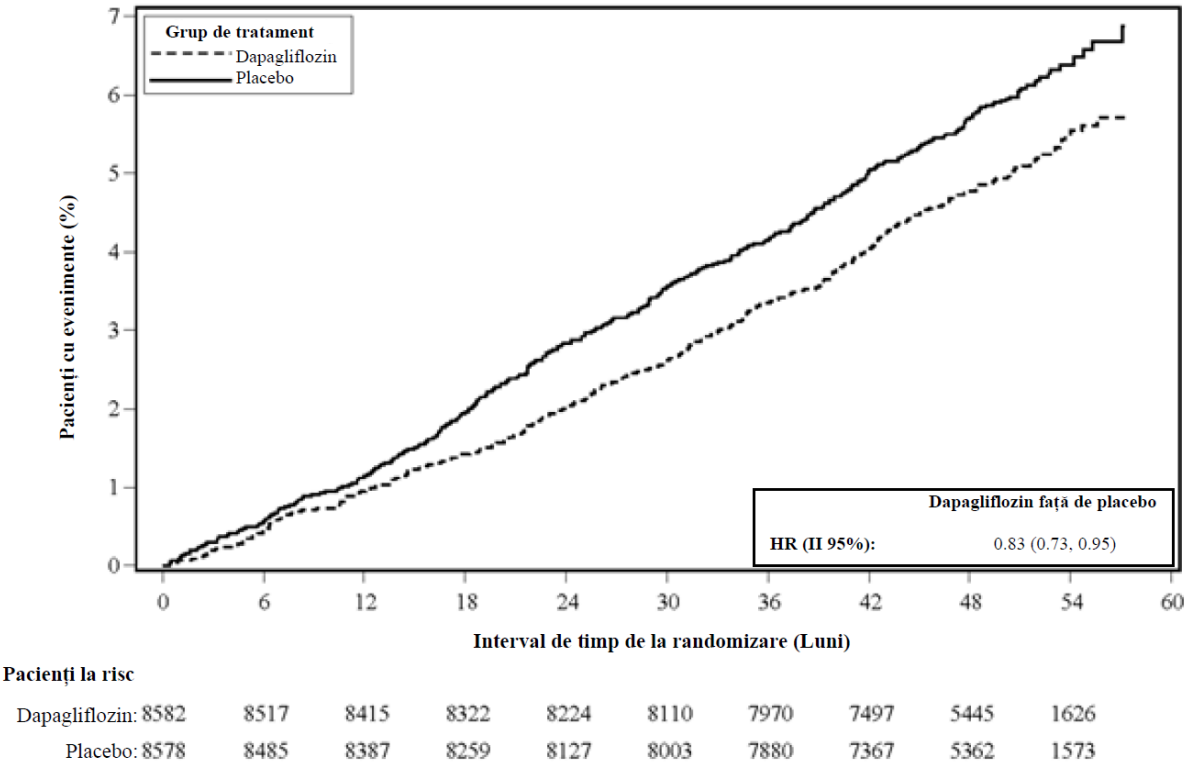
Evenimente adverse cardiovasculare majore
Dapagliflozin 10 mg a demonstrat non-inferioritate comparativ cu placebo în ceea ce privește criteriul compus de tip deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic (valoare p unidirecțională < 0,001).

Insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară
Dapagliflozin a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în ceea ce privește prevenirea criteriului compus de spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară (Figura 1). Diferența asociată efectului terapeutic a fost determinată de incidența spitalizării pentru insuficiență cardiacă, fără diferențe în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară (Figura 2).

Beneficiul terapeutic al dapagliflozin comparativ cu placebo a fost observat atât la pacienții cu boală cardiovasculară diagnosticată cât și la cei fără boală cardiovasculară diagnosticată, precum și la pacienții cu sau fără insuficiență cardiacă la momentul inițial și a fost constant între subgrupurile cheie, stabilite în funcție de vârstă, sex, gradul funcției renale (RFGe) și regiune.

Figura 1: Intervalul de timp până la apariția evenimentului de tip spitalizare pentru insuficiență

cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară



Pacienți la risc

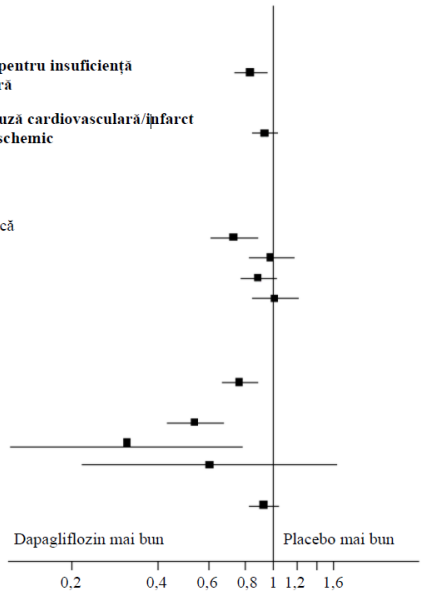
Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Pacienții la risc reprezintă numărul de pacienți la risc la începutul perioadei.
HR = Rata de risc IÎ = interval de încredere.

Rezultatele pentru obiectivele principale și secundare sunt prezentate în Figura 2. Superioritatea dapagliflozin față de placebo nu a fost demonstrată pentru evenimentele tip MACE (p = 0,172). Obiectivul compus renal și mortalitatea de orice cauză nu au fost deci evaluate în cadrul testelor de confirmare.

Figura 2: Efectele tratamentului în ceea ce privește obiectivele primare compuse și componentele acestora și pentru obiectivele secundare și componentele acestora

	Dapagliflozin n (%) (N = 8 582)	Placebo n (%) (N = 8 578)	Risc relativ (IÎ 95%)	Valoarea p
Criterii principale				
Eveniment compozit de tip spitalizare pentru insuficiență cardiacă/deces de cauză cardiovasculară	417 (4,9)	496 (5,8)	0,83 (0,73), 0,95	0,005
Eveniment compozit de tip deces de cauză cardiovasculară/infarct miocardic/accident vascular cerebral ischemic	756 (8,8)	803 (9,4)	0,93 (0,84, 1,03)	0,172
Componentele criteriilor compozite				
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă	212 (2,5)	286 (3,6)	0,73 (0,61, 0,88)	< 0,001
Deces de cauză cardiovasculară	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82, 1,17)	0,830
Infarct miocardic	393 (4,6)	441 (5,1)	0,89 (0,77, 1,01)	0,080
Accident vascular cerebral ischemic	235 (2,7)	231 (2,7)	1,01 (0,84, 1,21)	0,916
Criterii secundare				
Criteriu compozit renal	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 (0,67, 0,87)	< 0,001
Componente renale:				
Reducere persistentă a RFGe	120 (1,4)	221 (2,6)	0,54 (0,43, 0,67)	< 0,001
Boală renală în stadiu terminal	6 (< 0,1)	19 (0,2)	0,31 (0,13, 0,79)	0,013
Deces de cauză renală	6 (< 0,1)	10 (0,1)	0,60 (0,22, 1,65)	0,324
Mortalitate de orice cauză	529 (6,2)	570 (6,6)	0,93 (0,82, 1,04)	0,198



Obiectivul renal compus definit ca: scădere persistentă confirmată ≥ 40% a RFGe la RFGe < 60 ml/minut/1,73 m^2 și/sau boală renală în stadiu terminal (dializă ≥ 90 de zile sau transplant renal, valoare persistentă confirmată a

RFGe < 15 ml/minut/1,73 m^2) și/sau deces de cauză renală sau cardiovasculară.
Valorile p sunt bidirecționale. Valorile p pentru obiectivele secundare compuse și pentru componentele unice sunt nominale. Intervalul de timp până la primul eveniment a fost analizat într-un model Cox al hazardului proporțional. Numărul de prime evenimente pentru componentele unice reprezintă numărul real de prime evenimente pentru fiecare componentă și nu se însumează la numărul de evenimente din obiectivul compus.
IÎ = interval de încredere.

Nefropatie
Dapagliflozin a redus incidența evenimentelor criteriului compozit de scădere persistentă confirmată a RFGe, boală renală în stadiu terminal, deces de cauză renală sau cardiovasculară. Diferența între grupuri a fost determinată de reducerea incidenței evenimentelor renale: scădere persistentă a RFGe, boală renală în stadiu terminal și deces de cauză renală (Figura 2).

Rata de risc (RR) pentru intervalul de timp până la apariția nefropatiei (reducere susținută a RFGe, boală renală în stadiu terminal și deces de cauză renală) a fost de 0,53 (IÎ 95%, 0,43, 0,66) pentru dapagliflozin, comparativ cu placebo.

În plus, dapagliflozin a redus apariția cazurilor noi de albuminurie susținută (RR 0,79 [95% IÎ 0,72, 0,87]) și a condus la o reducere mai mare a macroalbuminuriei (RR 1,82 [95% IÎ 1,51, 2,20]), comparativ cu placebo.

Insuficiență cardiacă

Studiul DAPA-HF: insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă (FEVS ≤ 40%)
Dapagliflozin și Prevenția Evoluției Nefavorabile în Insuficiența Cardiacă (DAPA-HF) a fost un studiu internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți cu insuficiență cardiacă (clasa II-IV conform clasificării Asociației de cardiologie din New York [NYHA]) cu fracție de ejecție redusă (fracția de ejecție a ventriculului stâng [FEVS] ≤ 40%), pentru a determina efectul dapagliflozin în asociere la terapia standard de fond asupra incidenței decesului de cauză cardiovasculară și agravării insuficienței cardiace, comparativ cu placebo.

Din cei 4744 de pacienți, 2373 au fost randomizați în grupul de tratament cu dapagliflozin 10 mg și 2371 în grupul cu administrare de placebo, perioada mediană de urmărire fiind de 18 luni. Vârsta medie a populației din studiu a fost de 66 de ani, 77% au fost pacienți de sex masculin.

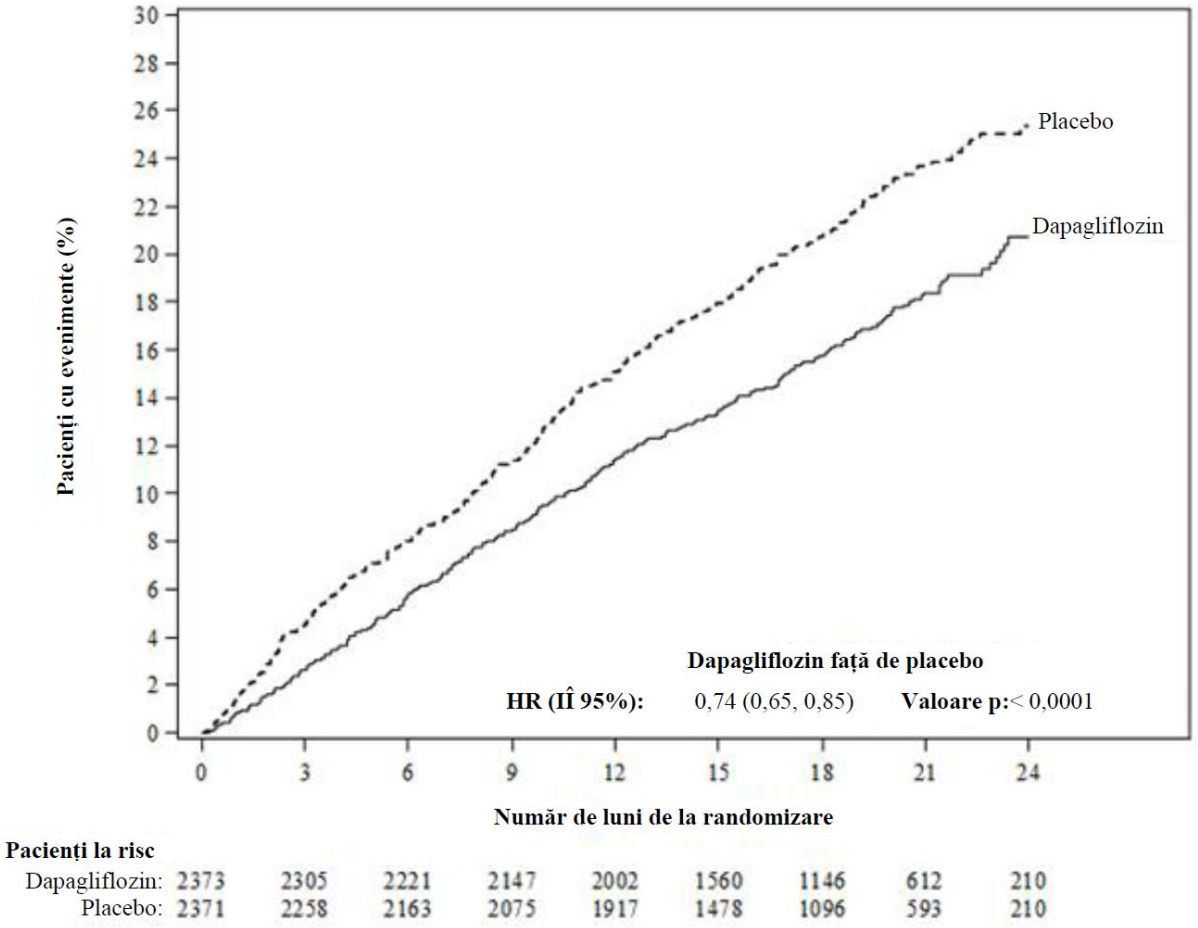
La momentul inițial, 67,5% dintre pacienți au fost clasificați în clasa II NYHA, 31,6% în clasa III NYHA și 0,9% în clasa IV NYHA, FEVS mediană a fost 32%, 56% dintre pacienți aveau insuficiență cardiacă de cauză ischemică, 36% non-ischemică și 8% au avut etiologie necunoscută. În fiecare grup de tratament, 42% dintre pacienți au avut antecedente de diabet zaharat de tip 2 și la un procent suplimentar de 3% dintre pacienții din fiecare grup s-a stabilit diagnosticul de diabet zaharat de tip 2 pe baza valorii HbA_{1c} ≥ 6,5% atât la momentul înrolării, cât și al randomizării. Pacienții urmau tratament standard; 94% dintre pacienți erau tratați cu IECA, BRA sau inhibitori ai receptorilor angiotensinei și neprilizinei (IRAN, 11%), 96% cu beta-blocante, 71% cu antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi (ARM), 93% cu diuretice și 26% au avut un dispozitiv implantat (cu funcție de defibrilator).

Pacienții cu RFGe ≥ 30 ml/minut/1,73 m^2 la momentul înrolării au fost incluși în studiu. Valoarea medie a RFGe a fost 66 ml/minut/1,73 m^2, 41% dintre pacienți au avut RFGe < 60 ml/minut/1,73 m^2 și 15% au avutRFGe < 45 ml/minut/1,73 m^2.

Deces de cauză cardiovasculară și agravarea insuficienței cardiace
Dapagliflozin a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în ceea ce privește prevenirea evenimentelor din cadrul criteriului compus care include deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau consultație de urgență din cauza insuficienței cardiace (RR 0,74 [95% IÎ 0,65, 0,85], p < 0,0001). Efectul a fost observat precoce și a fost susținut pe toată durata studiului (Figura 3).

Figura 3: Intervalul de timp până la apariția evenimentelor din cadrul criteriului compus, deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau consultație de urgență din

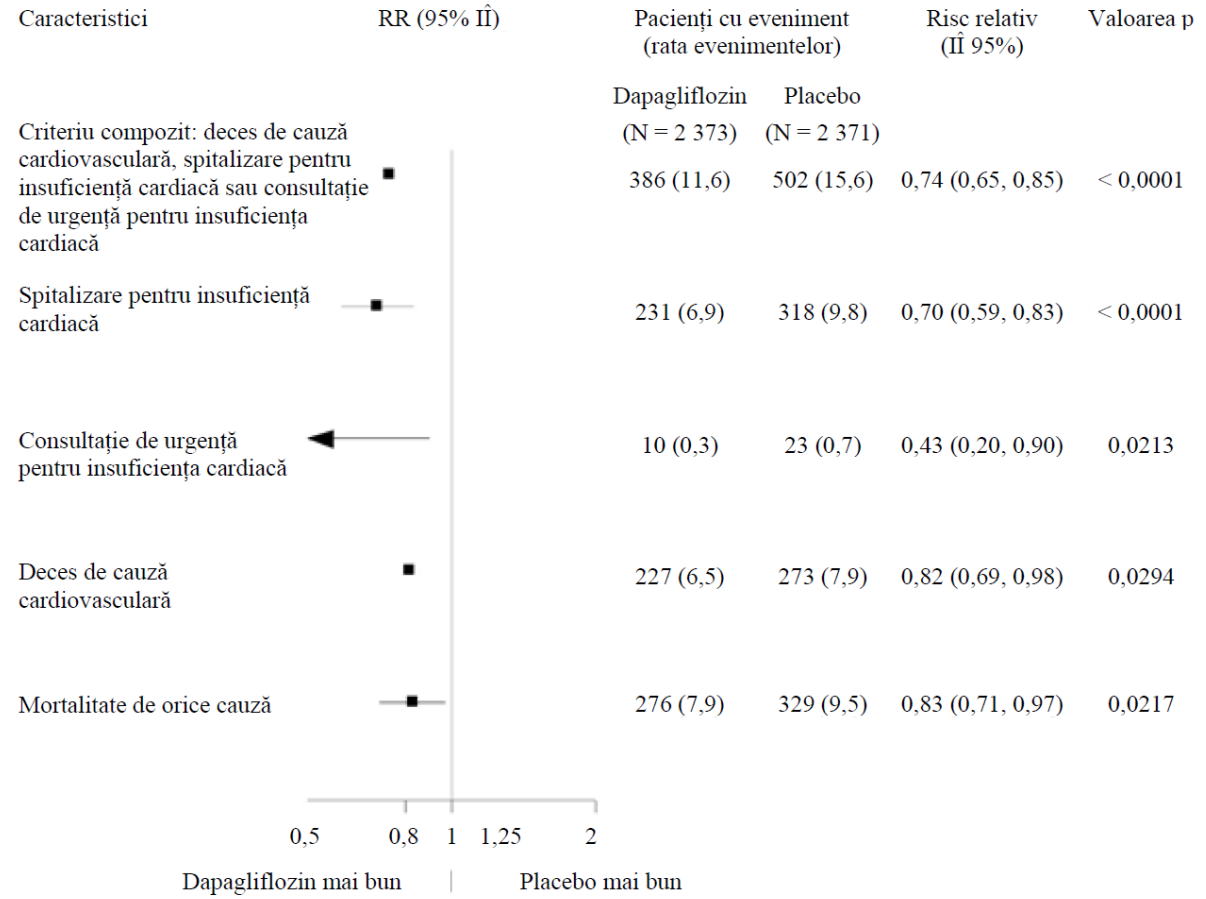
cauza insuficienței cardiace



O consultație de urgență din cauza insuficienței cardiace a fost definită ca o evaluare urgentă, neplanificată, de către un medic, de exemplu, într-un departament de primiri urgențe și care a necesitat tratament pentru agravarea insuficienței cardiace (altul decât doar creșterea dozelor diureticelor cu administrare orală). Pacienții la risc reprezintă numărul de pacienți la risc la începutul perioadei.

Toate cele trei componente ale criteriului compus principal au contribuit individual la efectul tratamentului (Figura 4). Au fost puține consultații de urgență din cauza insuficienței cardiace.

Figura 4: Efectele tratamentului asupra criteriului compus principal, componentele acestuia și mortalitatea de orice cauză



O consultație de urgență din cauza insuficienței cardiace a fost definită ca o evaluare urgentă, neplanificată, de către un medic, de exemplu, într-un departament de primiri urgențe și care a necesitat tratament pentru agravarea insuficienței cardiace (altul decât doar creșterea dozelor diureticelor administrate oral).
Numărul primelor evenimente pentru componentele individuale reprezintă numărul real al primelor evenimente pentru fiecare component și nu se adaugă la numărul de evenimente raportate pentru criteriul compus.
Ratele evenimentelor sunt prezentate ca număr de subiecți cu eveniment la 100 de pacienți-an de urmărire.
Valorile p pentru componentele individuale și mortalitatea de orice cauză sunt nominale

Dapagliflozin a redus, de asemenea, numărul total de spitalizări din cauza insuficienței cardiace (prima spitalizare și următoarele) și al deceselor de cauză cardiovasculară; au fost 567 de evenimente în grupul de tratament cu dapagliflozin, versus 742 de evenimente în grupul cu administrare de placebo (RR 0,75 [IÎ 95% 0,65, 0,88]; p = 0,0002).

Beneficiul tratamentului cu dapagliflozin a fost observat la pacienții cu insuficiență cardiacă cu sau fără diabet zaharat de tip 2. Dapagliflozin a redus incidența evenimentelor din cadrul criteriului compus principal, deces de cauză cardiovasculară și agravare a insuficienței cardiace cu RR de 0,75 (IÎ 95% 0,63, 0,90) la pacienții cu diabet zaharat și 0,73 (IÎ 95% 0,60, 0,88) la pacienții fără diabet zaharat.

De asemenea, beneficiul tratamentului cu dapagliflozin față de placebo în ceea ce privește criteriul compus a fost consistent în alte subgrupuri importante, inclusiv în funcție de terapia concomitentă pentru insuficiență cardiacă, funcție renală (RFGe), vârstă, sex și regiune geografică.

Rezultate raportate de pacienți - simptome de insuficiență cardiacă
Efectul tratamentului cu dapagliflozin asupra simptomelor de insuficiență cardiacă a fost evaluat prin Scorul total al simptomelor evaluat cu ajutorul chestionarului Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), care măsoară frecvența și severitatea simptomelor de insuficiență cardiacă, inclusiv fatigabilitate, edeme periferice, dispnee și ortopnee. Scorul variază între 0 și 100, scorul mai mare indicând o stare de sănătate mai bună.

Tratamentul cu dapagliflozin a determinat un beneficiu semnificativ statistic și clinic față de placebo asupra simptomelor de insuficiență cardiacă, măsurat pe baza modificării KCCQ-TSS în luna 8 față de momentul inițial (raport de câștig 1,18 [IÎ 95% 1,11, 1,26]; p < 0,0001). Atât frecvența cât și încărcătura simptomelor au contribuit la rezultate. Beneficiul a fost observat atât în reducerea simptomelor de insuficiență cardiacă, cât și în prevenirea agravării simptomelor de insuficiență cardiacă.

În analiza datelor de la pacienții cu răspuns, proporția de pacienți cu îmbunătățire semnificativă clinic pe baza KCCQ-TSS la 8 luni față de momentul inițial, definit ca 5 puncte sau mai mult, a fost mai mare pentru grupul de tratament cu dapagliflozin, comparativ cu placebo. Proporția de pacienți cu agravare semnificativă clinic, definită ca 5 puncte sau mai mult, a fost mai scăzută în grupul de tratament cu dapagliflozin, comparativ cu placebo. Beneficiile observate cu dapagliflozin s-au menținut și după aplicarea unor valori prag mai stricte pentru o modificare semnificativă clinic mai amplă (Tabelul 10).

Tabelul 10. Numărul și procentul de pacienți cu îmbunătățire și agravare semnificativă clinic pe baza KCCQ-TSS la 8 luni

Modificare față de momentul inițial la 8 luni:	**Dapagliflozin 10 mg n[a]=2086**	**Placebo n[a]=2062**		
Îmbunătățire	**n (%) îmbunătățit[b]**	**n (%) îmbunătățit[b]**	**Raportul cotelor[c] (IÎ 95%)**	**Valoare p[f]**
≥5 puncte	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06, 1,22)	0,0002
≥10 puncte	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05, 1,22)	0,0018
≥15 puncte	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01, 1,19)	0,0300
Agravare	**n (%)agravat[d]**	**n (%) agravat[d]**	**Raportul cotelor[e] (IÎ 95%)**	**Valoare p[f]**
≥5 puncte	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78, 0,89)	<0,0001
≥10 puncte	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79, 0,92)	<0,0001

[a]Număr de pacienți cu KCCQ-TSS evaluat sau care au decedat înainte de 8 luni.
[b]Număr de pacienți care au avut o îmbunătățire observată de cel puțin 5, 10 sau 15 puncte față de momentul inițial. Pacienții care au decedat înainte de momentul de referință au fost considerați fără îmbunătățire.
[c]Pentru îmbunătățire, raportul cotelor > 1 este în favoarea dapagliflozin 10 mg.
[d]Număr de pacienți care au avut o agravare de cel puțin 5 sau 10 puncte față de momentul inițial. Pacienții care au decedat înainte de momentul de referință au fost considerați ca agravați.
[e]Pentru agravare, raportul cotelor < 1 este în favoarea dapagliflozin 10 mg.
[f]Valorile p sunt nominale.

Nefropatie
Au fost puține evenimente din sfera criteriului compus cu privire la funcția renală (reducere confirmată și susținută a RFGe ≥ 50%, BRST sau deces de cauză renală); incidența a fost de 1,2% în grupul de tratament cu dapagliflozin și de 1,6% în grupul cu administrare de placebo.

Studiul DELIVER: insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție a ventriculului stâng > 40%
Studiul DELIVER (*Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure)* a fost un studiu internațional, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, la pacienți cu vârsta ≥ 40 de ani, cu insuficiență cardiacă (clasa II-IV NYHA) cu FEVS > 40% și cu dovezi de afectare cardiacă structurală, pentru a determina efectul dapagliflozin comparativ cu placebo privind incidența mortalității de cauză cardiovasculară și agravarea insuficienței cardiace.

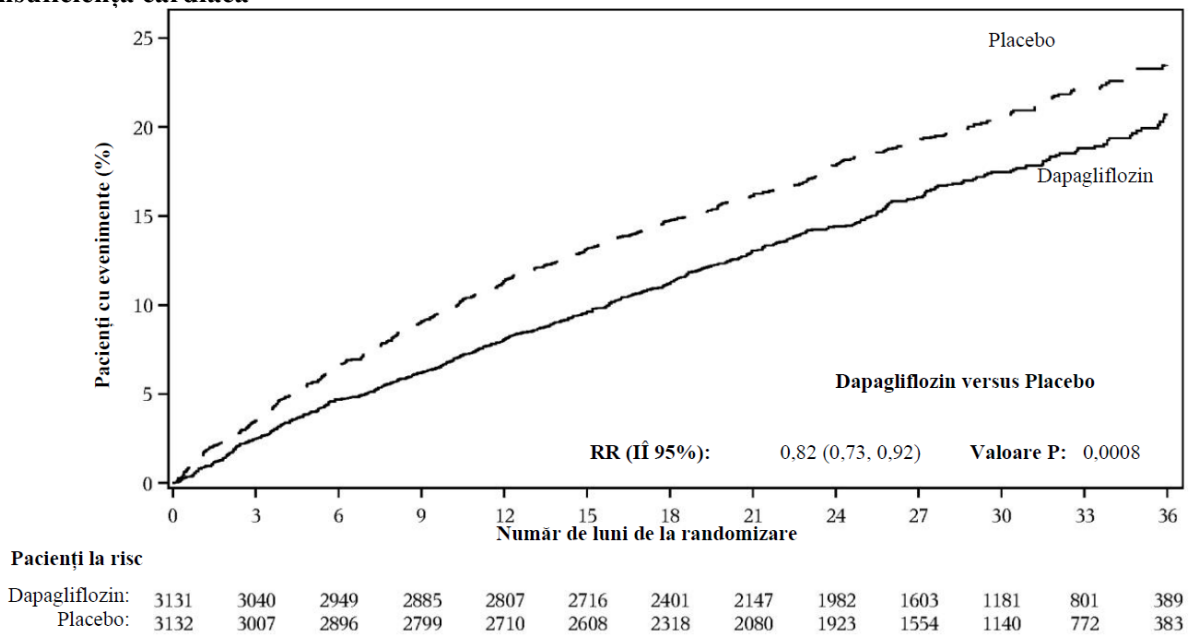
Din cei 6263 de pacienți, 3131 au fost randomizați în grupul de tratament cu dapagliflozin 10 mg și 3132 în grupul cu administrare de placebo și urmăriți pe o durată mediană de 28 de luni. Studiul a inclus 654 pacienți (10%) cu insuficiență cardiacă subacută (definită prin randomizare în timpul spitalizării pentru insuficiență cardiacă sau în decurs de 30 de zile de la externare). Vârsta medie a populației de studiu a fost 72 de ani și 56% au fost bărbați.

La momentul inițial, 75% din pacienți au fost clasificați cu clasa II NYHA, 24% clasa III NYHA și 0,3% clasa IV NYHA. FEVS mediană a fost 54%, 34% din pacienți au avut FEVS ≤ 49%, 36% au avut FEVS 50-59% și 30% au avut FEVS ≥ 60%. În fiecare grup de tratament, 45% au avut istoric de diabet zaharat de tip 2. Tratamentul de la momentul inițial a inclus IECA/BRA/ARNI (77%), betablocante (83%), diuretice (98%) și ARM (43%).

RFGe medie a fost 61 ml/minut/1,73 m^2, 49% din pacienți având RFGe < 60 ml/minut/1,73 m^2, 23% având RFGe < 45 ml/minut/1,73 m^2 și 3% având RFGe < 30 ml/minut/1,73 m^2.

Dapagliflozin a fost superior față de placebo în reducerea incidenței evenimentelor din cadrul criteriului principal compus din deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau consultație de urgență pentru insuficiență cardiacă (RR 0,82 [IÎ 95% 0,73, 0,92]; p = 0,0008) (Figura 5).

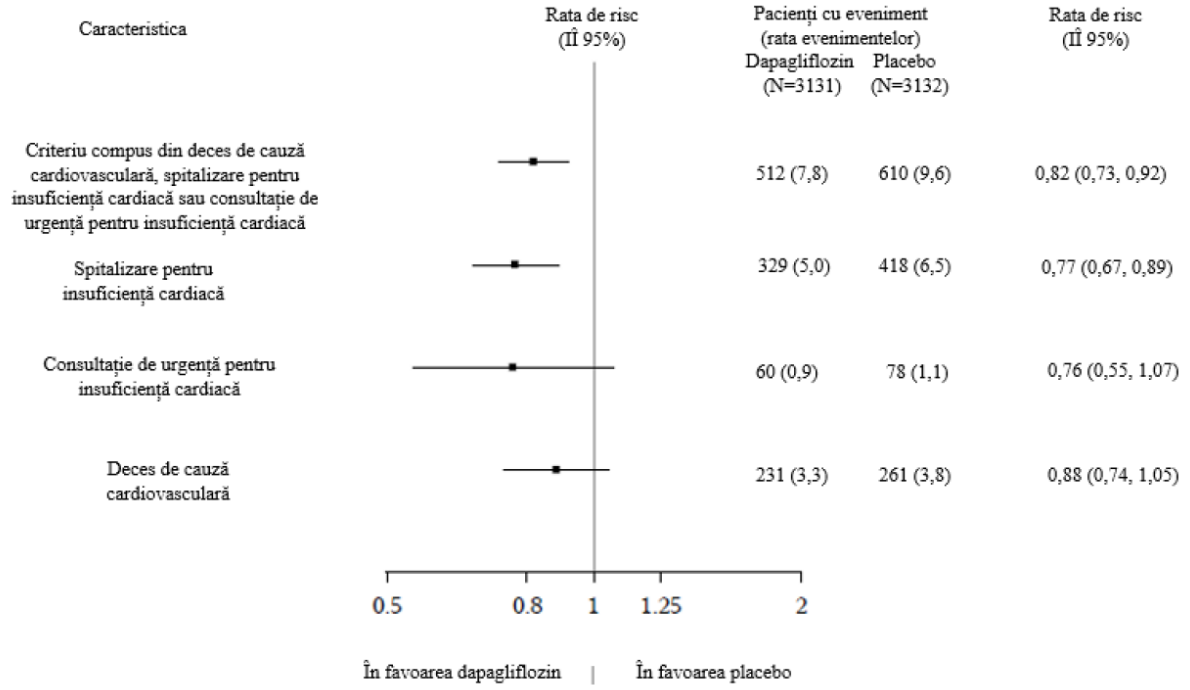
Figura 5: Timpul până la primul eveniment din cadrul criteriului compus din deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau consultație de urgență pentru insuficiență cardiacă



O consultație de urgență din cauza insuficienței cardiace a fost definită ca o evaluare urgentă, neplanificată, de către un medic, de exemplu, într-un departament de primiri urgențe și care a necesitat tratament pentru agravarea insuficienței cardiace (altul decât doar creșterea dozelor diureticelor administrate oral). Pacienții la risc reprezintă numărul pacienților la risc de la începutul perioadei.

Figura 6 prezintă contribuția celor trei componente ale criteriului principal compus la efectul tratamentului.

Figura 6: Efectele tratamentului pentru criteriul principal compus și componentele sale



O consultație de urgență din cauza insuficienței cardiace a fost definită ca o evaluare urgentă, neplanificată, de către un medic, de exemplu, într-un departament de primiri urgențe și care a necesitat tratament pentru agravarea insuficienței cardiace (altul decât doar creșterea dozelor de diuretice administrate oral).
Numărul primelor evenimente pentru componentele individuale reprezintă numărul actual al primelor evenimente pentru fiecare component și nu se adaugă la numărul de evenimente raportate pentru criteriul compus.
Ratele evenimentelor sunt prezentate ca număr de subiecți cu eveniment la 100 de pacienți-an de urmărire.
Decesul de cauză cardiovasculară, aici fiind prezentat ca o componentă a criteriului principal, a fost testat, de asemenea, pentru criteriile secundare, conform testului de control cu erori de Tip 1.

Dapagliflozin a fost superior față de placebo în reducerea numărului total de evenimente de insuficiență cardiacă (definit ca prima spitalizare și spitalizare recurentă pentru insuficiență cardiac sau consultații de urgență pentru insuficiență cardiacă) și de decese de cauză cardiovasculară; au existat 815 evenimente în grupul de tratament cu dapagliflozin, comparativ cu 1 057 de evenimente în grupul cu administrare de placebo (raportul ratelor 0,77 [IÎ 95% 0,67, 0,89]; p = 0,0003).

Beneficiul tratamentului cu dapagliflozin față de placebo asupra criteriului principal a fost observat în cadrul subgrupurilor de pacienți cu FEVS ≤ 49%, 50–59% sau ≥ 60%. De asemenea, efectele au fost consistente în cadrul altor subgrupuri importante, clasificate, de exemplu, în funcție de vârstă, sex, clasa NYHA, nivelul NT-proBNP, statusul subacut și diagnosticul de diabet zaharat de tip 2.

Rezultate raportate de pacienți – simptome de insuficiență cardiacă
Tratamentul cu dapagliflozin a avut ca rezultat un beneficiu semnificativ statistic față de placebo în ceea ce privește simptomele de insuficiență cardiacă, măsurat prin modificarea KCCQ-TSS în luna 8 față de valoarea inițială (Raportul de câștig 1,11 [IÎ 95% 1,03, 1,21]; p = 0,0086). Atât frecvența simptomelor, cât și gravitatea simptomelor au contribuit la aceste rezultate.

În analiza respondenților, proporția pacienților care au prezentat o agravare moderată(≥ 5 puncte) sau mare (≥ 14 puncte) a KCCQ-TSS de la momentul inițial la 8 luni a fost mai mică în grupul de tratament cu dapagliflozin; 24,1% dintre pacienții tratați cu dapagliflozin, față de 29,1% cu administrare de placebo au prezentat deteriorare moderată (raportul cotelor 0,78 [IÎ 95% 0,64, 0,95]) și 13,5% dintre pacienții tratați cu dapagliflozin, comparativ cu 18,4% cu administrare de placebo au prezentat agravare mai mare (raportul cotelor 0,70 [IÎ 95% 0,55, 0,88]). Proporția pacienților cu o îmbunătățire mică spre moderată (≥ 13 puncte) sau o îmbunătățire mare (≥17 puncte) nu a fost diferită între grupurile de tratament.

Insuficiența cardiacă în studiile DAPA-HF și DELIVER

Într-o analiză a datelor cumulate din studiile DAPA-HF și DELIVER, RR pentru dapagliflozin comparativ cu placebo în ceea ce privește criteriul compus din deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau consultație de urgență pentru insuficiență cardiacă a fost 0,78 (IÎ 95%0,72, 0,85), p < 0,0001. Efectul tratamentului a fost similar indiferent de valoarea FEVS, fără atenuarea efectului în funcție de FEVS.

Într-o analiză cumulată prespecificată a datelor individuale ale pacienților din studiile DAPA-HF și DELIVER, dapagliflozin comparat cu placebo a redus riscul de deces de cauză cardiovasculară (RR 0,85 [IÎ 95%0,75, 0,96], p = 0,0115). Ambele studii au contribuit la acest efect.

Boală cronică de rinichi

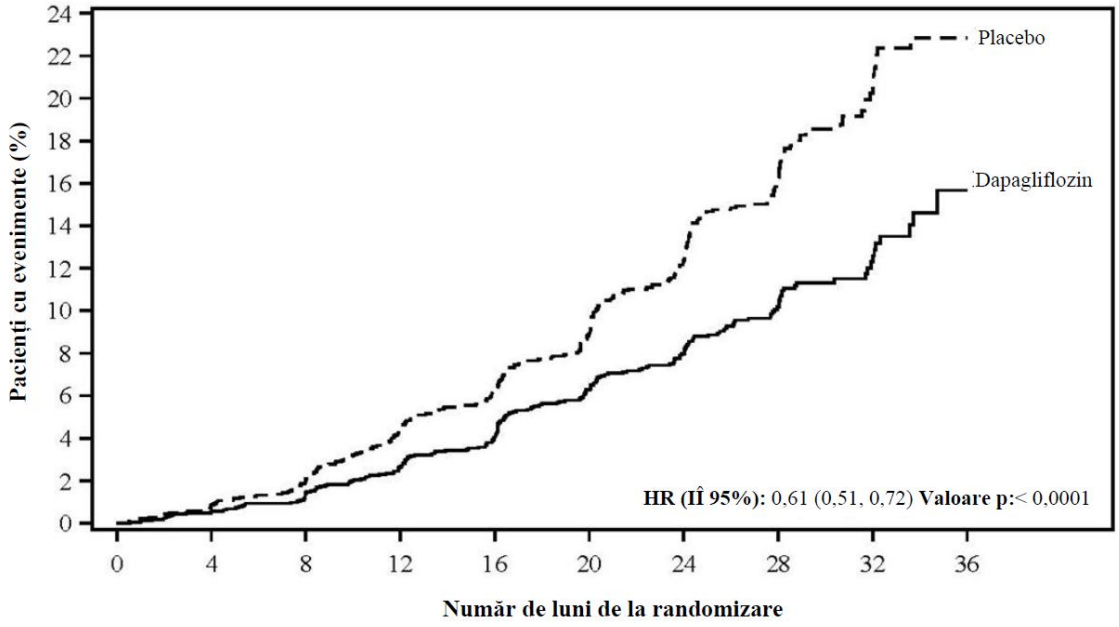
Studiul care a evaluat efectul dapagliflozin asupra evoluției renale și mortalității cardiovasculare la pacienții cu boală cronică de rinichi (DAPA-CKD) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, internațional, multicentric, la pacienți cu boală cronică de rinichi (BCR) cu RFGe ≥ 25 și ≤ 75 ml/minut/1,73 m^2 și albuminurie (RACU ≥ 200 și ≤ 5000 mg/g), realizat pentru a determina efectul dapagliflozin comparativ cu placebo, în asociere cu terapia standard de fond, asupra incidenței evenimentelor din cadrul obiectivului compus de reducerea persistentă ≥ 50% a RFG, boala renală în stadiu terminal (BRST) (definită prin valori persistente ale RFGe < 15 ml/minut/1,73 m^2, dializă cronică sau transplant renal) sau decesul de cauză cardiovasculară sau renală.

Din cei 4304 pacienți, 2152 au fost randomizați la dapagliflozin 10 mg și 2152 la placebo și au fost urmăriți pe o perioadă mediană de 28,5 luni. Tratamentul a continuat dacă RFGe a scăzut la valori sub 25 ml/minut/1,73 m^2 în timpul studiului și a putut fi continuat în cazurile care au necesitat dializă.

Vârsta medie a populației de studiu a fost 61,8 ani, 66,9% au fost bărbați. La momentul inițial, RFGe medie a fost 43,1 ml/minut/1,73 m^2 și RACU median a fost 949,3 mg/g, 44,1% dintre pacienți au avut RFGe de 30 până la < 45 ml/minut/1,73 m^2 și 14,5% au avut RFGe < 30 ml/minut/1,73 m^2. 67,5% dintre pacienți au avut diabet zaharat de tip 2. Pacienții aveau tratament standard de fond; 97,0% dintre pacienți erau tratați cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau cu un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA).

Studiul a fost oprit precoce din motive de eficacitate, înainte de analiza planificată, pe baza unei recomandări din partea comitetului independent de monitorizare a datelor. Dapagliflozin a fost superior față de placebo în prevenția evenimentelor din obiectivul primar compus din reducerea susținută ≥ 50% a RFGe, progresia la boală renală în stadiu terminal sau decesul de cauză cardiovasculară sau renală. Pe baza graficului Kaplan-Meier pentru timpul până la apariția primului eveniment din obiectivul primar compus, efectul tratamentului a fost evident începând din luna a 4-a și s-a menținut până la finalul studiului (Figura 7).

Figura 7: Timpul până la apariția primului eveniment din obiectivul compus, reducerea susținută ≥ 50% a RFGe, progresia la boală renală în stadiu terminal sau decesul de cauză cardiovasculară sau renală

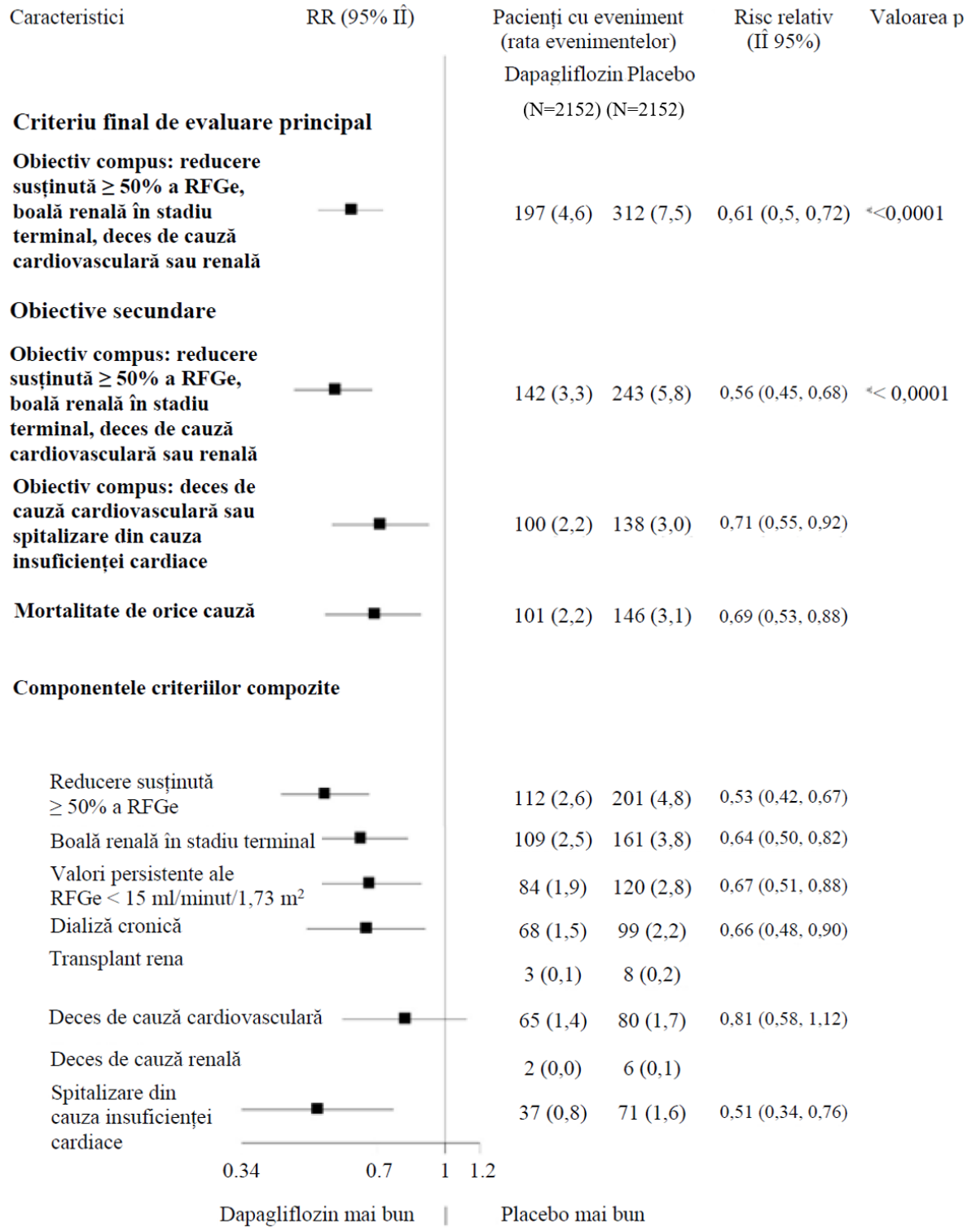


Pacienți la risc										
Dapagliflozin:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Placebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Pacienții la risc reprezintă numărul pacienților la risc la începutul perioadei.

Toate cele patru componente ale obiectivului primar compus au contribuit individual la efectul tratamentului. De asemenea, dapagliflozin a redus incidența evenimentelor din obiectivul compus din reducerea susținută ≥ 50% a RFGe, progresia la boală renală în stadiu terminal, decesul de cauză renală și a evenimentelor din obiectivul compus din deces de cauză cardiovasculară și spitalizare din cauza insuficienței cardiace. Tratamentul cu dapagliflozin a îmbunătățit supraviețuirea globală a pacienților cu boală cronică de rinichi, cu reducerea semnificativă a mortalității de orice cauză (Figura 8).

Figura 8: Efectele tratamentului pentru obiectivele compuse primare și secundare, componentele individuale și mortalitatea de orice cauză



Numărul de prime evenimente pentru componentele individuale reprezintă numărul real de prime evenimente pentru fiecare componentă și nu se însumează la numărul de evenimente din obiectivul compus.
Ratele evenimentelor sunt prezentate ca număr de subiecți cu eveniment la 100 de pacienți-an de urmărire.
Estimările ratelor de risc nu sunt prezentate pentru subgrupurile cu mai puțin de 15 evenimente în total, ambele grupuri de studiu combinate.

Beneficiul terapeutic al dapagliflozin a fost consistent la pacienții cu boală cronică de rinichi cu sau fără diabet zaharat de tip 2. Dapagliflozin a redus evenimentele din cadrul obiectivului primar compus din reducerea susținută ≥ 50% a RFGe, progresia la boală renală în stadiu terminal sau decesul de cauză cardiovasculară sau renală, cu o RR de 0,64 (95% IÎ 0,52, 0,79) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și 0,50 (95% IÎ 0,35, 0,72) la pacienții fără diabet.

Beneficiul terapeutic cu dapagliflozin față de placebo asupra obiectivului primar a fost, de asemenea, consistent în alte subgrupuri importante, inclusiv în funcție de nivelul RFGe, vârstă, sex sau regiune geografică.

Copii şi adolescenţi

Diabet zaharat de tip 2
Într-un studiu clinic efectuat la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 10 și 24 de ani cu diabet zaharat de tip 2, 39 de pacienți au fost randomizați la dapagliflozin 10 mg și 33 la placebo, ca tratament adjuvant la metformin, insulină sau o combinație de metformin și insulină. La randomizare 74% dintre pacienți aveau sub 18 ani. Modificarea medie ajustată a HbA_{1c} pentru dapagliflozin față de placebo de la momentul inițial până lasăptămâna 24 a fost de -0,75% (IÎ 95% -1,65, 0,15). În grupul de vârstă < 18 ani, modificarea medie ajustată aHbA_{1c} pentru dapagliflozin față de placebo a fost de -0,59% (IÎ 95% -1,66, 0,48). În grupul de vârstă ≥ 18 ani, modificarea medie față de valoarea inițială în HbA_{1c} a fost de -1,52% în grupul tratat cu dapagliflozin (n = 9) și 0,17% în grupul cu administrare de placebo (n = 6). Eficacitatea și siguranța au fost similare cu cele observatela populația adultă tratată cu dapagliflozin. Siguranța și tolerabilitatea au fost confirmate în continuare într-o perioadă de extensie a studiului de 28 de săptămâni.

Insuficiență cardiacă și boală cronică de rinichi
Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu dapagliflozin la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică și în tratamentul bolii cronice de rinichi (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

După administrarea orală, dapagliflozin a avut o absorbție bună și rapidă. Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) ale dapagliflozin au fost atinse de regulă în primele 2 ore după administrarea à jeun. Media geometrică a C_{max} pentru dapagliflozin la starea de echilibru și valorile ASC_{τ} obținute după dozele zilnice unice de 10 mg dapagliflozin au fost 158 ng/ml și, respectiv, 628 ng h/ml. Biodisponibilitatea orală absolută a dapagliflozin după administrarea unei doze de 10 mg este de 78%. Administrarea cu o masă bogată în grăsimi a redus C_{max} a dapagliflozin cu până la 50% și a prelungit T_{max} cu aproximativ 1 oră, dar nu a modificat ASC comparativ cu administrarea à jeun. Se consideră că aceste modificări nu sunt semnificative clinic. De aceea, acest medicament poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuţie

Dapagliflozin se leagă de proteine în proporție de aproximativ 91%. Legarea de proteine nu a fost modificată în diverse stări morbide (de exemplu insuficiență renală sau hepatică). Volumul mediu de distribuție a dapagliflozin la starea de echilibru a fost de 118 litri.

Metabolizare

Dapagliflozin suferă un proces important de metabolizare, în urma căruia rezultă în principal dapagliflozin 3-O-glucuronid, care este un metabolit inactiv. Dapagliflozin 3-O-glucuronid sau alți metaboliți nu contribuie la efectele hipoglicemiante. Formarea dapagliflozin 3-O-glucuronid este mediată de UGT1A9, o enzimă prezentă în ficat și rinichi, iar metabolizarea mediată de CYP a reprezentat la om o cale minoră de eliminare.

Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al dapagliflozin a fost 12,9 ore după o doză orală unică de dapagliflozin 10 mg administrată la subiecți sănătoși. Clearance-ul total sistemic mediu al dapagliflozin administrat intravenos a fost 207 ml/minut. Dapagliflozin și metaboliții săi se elimină în principal prin excreție urinară, forma nemodificată a medicamentului reprezentând mai puțin de 2%. După administrarea unei doze de 50 mg de [14C]-dapagliflozin, 96% a fost recuperată, 75% în urină și 21% în materiile fecale. În materiile fecale, aproximativ 15% din doză a fost excretată sub forma medicamentului nemodificat.

Liniaritate

Expunerea la dapagliflozin a crescut direct proporțional cu creșterea dozei de dapagliflozin în intervalul dintre 0,1 și 500 mg, iar farmacocinetica sa nu s-a modificat odată cu trecerea timpului după administrarea zilnică repetată până la 24 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală
La starea de echilibru (20 mg dapagliflozin o dată pe zi timp de 7 zile), subiecții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (determinată prin metoda clearance-ului plasmatic al iohexol) au avut expuneri sistemice medii la dapagliflozin cu 32%, 60% și, respectiv, 87% mai mari decât cele ale subiecților cu diabet zaharat de tip 2 și funcție renală normală. La starea de echilibru, excreția urinară a glucozei în 24 de ore a depins în foarte mare măsură de funcția renală, iar la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 și funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară, moderată sau gravă au fost eliminate urinar 85, 52, 18 și, respectiv, 11 g de glucoză/zi. Efectul hemodializei asupra expunerii la dapagliflozin nu este cunoscut. Efectul funcției renale reduse asupra expunerii sistemice a fost evaluat cu ajutorul unui model populațional de farmacocinetică. Similar rezultatelor anterioare, modelul a estimat că ASC a fost mai mare la pacienții cu boală cronică de rinichi comparativ cu pacienții cu funcție renală normală și nu au fost diferențe importante între pacienții cu boală cronică de rinichi cu și fără diabet zaharat de tip 2.

Insuficiență hepatică
La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clase Child-Pugh A și B), Cmax medie și ASC ale dapagliflozin au fost cu până la 12% și, respectiv, 36% mai mari decât la subiecții sănătoși din grupul de control. Aceste diferențe nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic. La subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C) Cmax medie și ASC ale dapagliflozin au fost cu 40% și, respectiv, 67% mai mari decât la subiecții sănătoși din grupul de control.

Vârstnici (≥ 65 ani)
Nu există o creștere semnificativă clinic a expunerii determinată doar de vârstă la subiecții cu vârsta de până la 70 ani. Cu toate acestea, se poate anticipa o creștere a expunerii determinată de reducerea funcției renale asociată cu înaintarea în vârstă. Nu există suficiente date pentru formularea unor concluzii referitoare la expunerea pacienților cu vârsta > 70 ani.

Copii și adolescenți
Farmacocinetica și farmacodinamica (glicozuria) la copiii cu diabet zaharat de tip 2 cu vârste cuprinse între 10-17 ani au fost similare cu cele observate la adulții cu diabet zaharat de tip 2.

Sex
S-a estimat că ASCss medie a dapagliflozin este cu aproximativ 22% mai mare la femei decât la bărbați.

Rasă
Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic între expunerile sistemice înregistrate la rasa albă, populația de culoare sau asiatică.

Greutate corporală
S-a observat că expunerea la dapagliflozin scade odată cu creșterea greutății corporale. În consecință, pacienții cu greutate corporală redusă pot avea o expunere mai mare și cei cu greutate corporală crescută pot avea o expunere diminuată. Cu toate acestea, aceste diferențe privind expunerea nu au fost considerate semnificativ clinic.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și fertilitatea. Dapagliflozin nu a indus tumori la șoareci sau șobolani, la niciuna dintre dozele evaluate în studii de carcinogenitate cu durata de doi ani.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Administrarea directă a dapagliflozin la șobolani tineri recent înțărcați și expunerea indirectă din ultima perioadă a gestației (intervale de timp care corespund trimestrelor al doilea și al treilea ale unei sarcini umane, din punct de vedere al maturării renale) și din timpul alăptării se asociază cu creșterea incidenței și/sau severității dilatațiilor bazinetului sau tubulilor renali la descendenți.

Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă, atunci când dapagliflozin a fost administrat direct la șobolani tineri între zilele 21 și 90 postnatale, dilatațiile bazinetului și tubulilor renali au fost raportate la toate dozele; expunerile puilor la cea mai mică doză testată au fost ≥ 15 ori decât doza maximă recomandată la om. Aceste observații s-au asociat cu creșteri ale greutății rinichilor și hipertrofie renală macroscopică, observate la toate dozele administrate și dependente de doză. Dilatațiile bazinetului și tubulilor renali observate la animalele tinere nu au fost complet reversibile în perioada de recuperare de aproximativ 1 lună.

Într-un studiu separat privind dezvoltarea pre- și post-natală, femelelor gestante de șobolan li s-a administrat medicamentul din ziua 6 a gestației și până în ziua 21 postnatală, iar puii au fost expuși indirect in utero și pe toată durata alăptării. (Un studiu satelit a fost efectuat pentru evaluarea expunerilor la dapagliflozin prin lapte și la pui.) La descendenții adulți ai femelelor tratate s-a observant o creștere a incidenței sau severității dilatațiilor bazinetului renal, deși numai în cazul celei mai mari doze testate (expunerile asociate materne și ale puilor la dapagliflozin au fost de 1 415 ori și, respectiv, 137 ori mai mari decât valorile înregistrate la om la doza maximă recomandată). Toxicitatea apărută asupra dezvoltării, a fost limitată la reducerea greutăților corporale ale puilor asociată cu doza, și s-a observat numai la doze ≥ 15 mg/kg/zi (asociată cu expuneri ale puilor care sunt ≥ 29 ori decât valorile înregistrate la om la doza maximă recomandată). Toxicitatea maternă a fost evidentă doar pentru cea mai mare doză testată și a fost limitată la reduceri pasagere ale greutății corporale și consumului alimentar după administrare. Nivelul la care nu s-au observat reacții adverse (no observed adverse effect level - NOAEL) pentru toxicitatea asupra dezvoltării, cea mai mică doză testată, se asociază cu o expunere maternă sistemică multiplă care este de aproximativ 19 ori mai mare decât valoarea înregistrată la om după administrarea dozei maxime recomandate.

În studiile suplimentare privind dezvoltarea embrio-fetală la șobolani și iepuri, dapagliflozin a fost administrat în intervale corespunzătoare celor mai importante perioade de organogeneză ale fiecărei specii. La iepuri nu s-au observat nici efecte toxice materne, nici asupra dezvoltării la nicio doză testată; cea mai mare doză testată se asociază cu o expunere sistemică multiplă de aproximativ 1 191 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om. La șobolani, dapagliflozin nu a fost nici letal pentru embrion, nici teratogen la expuneri de până la 1 441 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleul comprimatului
Celuloză microcristalină
Lactoză
Crospovidonă tip A
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului
Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350 / PEG (E1521)
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Fivotta 5 mg comprimate filmate
Blister OPA/Al/PVC//Al cu 10 comprimate filmate; cutii cu 30 comprimate filmate (3 blistere), 60 comprimate filmate (6 blistere) și 90 comprimate filmate (9 blistere).

Fivotta 10 mg comprimate filmate
Blister OPA/Al/PVC//Al cu 10 comprimate filmate; cutii cu 30 comprimate filmate (3 blistere), 60 comprimate filmate (6 blistere) și 90 comprimate filmate (9 blistere).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza-Vodă Nr. 99-105
540306 Târgu-Mureş, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

16711/2026/01-03
16712/2026/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: iunie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2026