

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Dagrafors 10 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASSIORE

1 film tabletë e mbështjellur përmban 10 mg dapagliflozin.

Eksipient me efekt të njohur

1 film tabletë e mbështjellur përmban 97,38 mg laktozë.

Për listën e plotë të eksipientëve, shih paragrafin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tabletë e mbështjellur

Film tableta të mbështjellura me ngjyrë kafe në të verdhë, ovale, bikonvekse, të shënuara në njërën anë. Njëra anë e pikës së prerjes është e shënuar me shenjën 1 dhe tjetra me shenjën 0. Tableta mund të ndahet në doza të barabarta. Dimensionet e tabletës: përafërsisht 13 x 6,5 mm.

4. TË DHËNAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Diabeti mellitus i tipit 2

Dagraforsi indikohet tek të rriturit dhe fëmijët e moshës 10 vjeç e lart për trajtimin e diabetit mellitus të tipit 2 të kontrolluar në mënyrë të pamjaftueshme si shtesë e dietës dhe stërvitjes.

- si monoterapi kur metformina konsiderohet e papërshtatshme për shkak të intolerancës.
- krahas produkteve mjekësore të tjera për trajtimin e diabetit të tipit 2.

Për rezultatet e studimit përkitazi me kombinimin e terapive, efektet në kontrollin e glikemisë, ngjarjet kardiovaskulare dhe renale si dhe popullatat e studiuar, shihni paragrafët 4.4, 4.5 dhe 5.1.

Insuficiencia e zemrës

Dagraforsi indikohet tek të rriturit për trajtimin e insuficiencës kronike simptomatike të zemrës.

Sëmundja kronike e veshkave

Dagraforsi indikohet tek të rriturit për trajtimin e sëmundjeve kronike të veshkave.

4.2 Dozimi dhe mënyra e administrimit

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Dozimi

Diabeti mellitus i tipit 2

Doza e rekomanduar është 10 mg dapagliflozin një herë në ditë.

Kur dapagliflozina përdoret në kombinim me insulinën ose ndonjë sekretagog të insulinës, siç është sulfonilurea, një dozë më e ulët e insulinës ose sekretagogut të insulinës mund të merret parasysh për ta zvogëluar rrezikun e hipoglikemisë (shih paragrafët 4.5 dhe 4.8).

Insuficiencia e zemrës

Doza e rekomanduar është 10 mg dapagliflozin një herë në ditë.

Sëmundja kronike e veshkave

Doza e rekomanduar është 10 mg dapagliflozin një herë në ditë.

Popullatat e veçanta

Dëmtimi i veshkave

Nuk kërkohet përshtatja e dozës duke u bazuar në funksionin e veshkave.

Për shkak të përvojës së kufizuar, nuk rekomandohet fillimi i trajtimit me dapagliflozin tek pacientët me GFR < 25 mL/min.

Tek pacientët me diabet mellitus të tipit 2, efikasiteti i dapagliflozinës për uljen e glukozës zvogëlohet kur shkalla e filtrimit glomerular (GFR) është < 45 mL/min dhe ka të ngjarë të mungojë tek pacientët me dëmtim të rëndë të veshkave. Prandaj, nëse GFR bie nën 45 mL/min, duhet të merret parasysh trajtimi shtesë për uljen e glukozës tek pacientët me diabet mellitus të tipit 2, nëse nevojitet kontroll i mëtejshëm i glikemisë (shih paragrafët 4.4, 4.8, 5.1 dhe 5.2).

Dëmtimi i mëlçisë

Nuk nevojitet përshtatja e dozës për pacientët me dëmtim të lehtë ose mesatar të mëlçisë. Tek pacientët me dëmtim të rëndë të mëlçisë, rekomandohet një dozë fillestare prej 5 mg. Nëse tolerohet mirë, doza mund të rritet në 10 mg (shih paragrafët 4.4 dhe 5.2).

Të moshuarit (≥ 65 vjeç)

Nuk rekomandohet përshtatja e dozës së bazuar në moshë.

Popullata pediatrike

Nuk kërkohet përshtatja e dozës për trajtimin e diabetit mellitus të tipit 2 tek fëmijët e moshës 10 vjeç e lart (shih paragrafët 5.1 dhe 5.2). Nuk ka të dhëna në dispozicion për fëmijët nën 10 vjeç.

Siguria dhe efikasiteti i dapagliflozinës për trajtimin e insuficiencës të zemrës ose për trajtimin e sëmundjes kronike të veshkave tek fëmijët nën 18 vjeç nuk janë vërtetuar ende.

Nuk ka të dhëna në dispozicion.

Mënyra e administrimit

Dapagliflozina mund të merret nga goja një herë në ditë në çdo kohë të ditës me ose pa ushqim. Tabletat duhet të gëlltiten me gjysmë gote ujë. Tableta 10 mg mund të ndahet në doza të barabarta ose për të lehtësuar gëlltitjen.

4.3 Kundërrindikimet

Hipersensitiviteti ndaj substancës aktive ose ndaj ndonjë prej ekscipientëve të listuar në paragrafin 6.1.

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

4.4 Paralajmërimet e veçanta dhe masat paraprake për përdorim

Të përgjithshme

Dapagliflozina nuk duhet të përdoret tek pacientët me diabet mellitus të tipit 1 (shih "Ketoacidoza diabetike" në pjesën 4.4).

Dëmtimi i veshkave

Për shkak të përvojës së kufizuar, nuk rekomandohet fillimi i trajtimit me dapagliflozin tek pacientët me GFR < 25 mL/min.

Efikasiteti i uljes së glukozës i dapagliflozinës varet nga funksioni i veshkave dhe reduktohet tek pacientët me GFR < 45 mL/min dhe ka të ngjarë të mungojë tek pacientët me dëmtim të rëndë të veshkave (shih paragrafët 4.2, 5.1 dhe 5.2).

Në një studim tek pacientët me diabet mellitus të tipit 2 me dëmtim të moderuar të veshkave (GFR < 60 mL/min), një përqindje më e lartë e pacientëve të trajtuar me dapagliflozin kanë pasur reaksione anësore të rritjes së kreatininës, fosforit, hormonit paratiroid (PTH) dhe hipotensionit, krahasuar me placebo.

Dëmtimi i mëlçisë

Ekziston një përvojë e kufizuar në studimet klinike tek pacientët me dëmtim të mëlçisë. Ekspozimi i dapagliflozinës rritet tek pacientët me dëmtim të rëndë hepatic (shih paragrafët 4.2 dhe 5.2).

Përdoret tek pacientët në rrezik nga ulja e vëllimit dhe/ose hipotensionit

Për shkak të mekanizmit të veprimit të saj, dapagliflozina e rrit diurezën, gjë që mund të çojë në një ulje modeste të shtypjes së gjakut që është vërejtur në studimet klinike (shih paragrafin 5.1). Mund të jetë më e theksuar tek pacientët me përqendrime shumë të larta të glukozës në gjak.

Kujdes duhet të ushtrohet tek pacientët për të cilët rënia e shtypjes së gjakut e shkaktuar nga dapagliflozina mund të përbëjë rrezik, siç janë pacientët që marrin terapi antihipertensive me një histori të hipotensionit ose pacientët e moshuar.

Në rast të sëmundjeve të njëkohshme që mund të çojnë në zvogëlim të vëllimit (p.sh. sëmundjet gastrointestinale), rekomandohet monitorim i kujdesshëm i gjendjes së vëllimit (p.sh. ekzaminimi fizik, matjet e shtypjes së gjakut, analizat laboratorike, duke përfshirë hematokritin dhe elektrolitet). Ndërprerja e përkohshme e trajtimit me dapagliflozin rekomandohet për pacientët që zhvillojnë zvogëlim të vëllimit deri në korrigjimin e zvogëlimit (shih paragrafin 4.8).

Ketoacidoza diabetike

Raste të rralla të ketoacidozës diabetike (DKA), duke përfshirë rastet kërcënuese për jetën dhe fatale, janë raportuar tek pacientët e trajtuar me frenues të bashkëbartësit të natrium glukozës 2 (SGLT2), përfshirë dapagliflozinën. Në një numër rastesh, paraqitja e sëmundjes ka qenë atipike me një rritje vetëm mesatare të vlerave të glukozës në gjak, nën 14 mmol/L (250 mg/dL).

Rreziku nga ketoacidoza diabetike duhet të merret në konsideratë në rast të simptomave jo specifike siç janë të përzierat, të vjellat, anoreksia, dhimbjet e barkut, etja e tepruar, vështirësitë në frymëmarrje, konfuzioni, lodhja e pazakontë ose përgjumja. Pacientët duhet të vlerësohen menjëherë për ketoacidozë nëse shfaqen këto simptoma, pavarësisht nga niveli i glukozës në gjak.

Tek pacientët ku dyshohet ose diagnostikohet DKA, trajtimi me dapagliflozin duhet të ndërpritet

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

menjëherë.

Trajtimi duhet të ndërpritet tek pacientët që janë shtruar në spital për procedura të mëdha kirurgjikale ose për sëmundje akute të rënda mjekësore. Tek këta pacientë rekomandohet monitorimi i ketoneve. Matja e niveleve të ketoneve në gjak preferohet në raport me urinën. Trajtimi me dapagliflozin mund të rifillojë kur vlerat e ketoneve janë normale dhe gjendja e pacientit është stabilizuar.

Para fillimit të dapagliflozinës, duhet të merren parasysh faktorët në historinë e pacientit që mund të predispozojnë për ketoacidozë.

Pacientët që mund të jenë në rrezik më të lartë nga DKA përfshijnë pacientët me një rezervë të ulët të funksionit të qelizave beta (p.sh. pacientët me diabet të tipit 2 me C-peptid të ulët ose diabet autoimun latent tek të rriturit (LADA) ose pacientët me histori të pankreatitit), pacientët me sëmundje që çojnë në marrje të kufizuar të ushqimit ose dehidratim të rëndë, pacientët për të cilët janë reduktuar dozat e insulinës dhe pacientët me kërkesa të shtuara për insulinë për shkak të ndonjë sëmundjeje akute mjekësore, operacionit apo abuzimit me alkool. Frenuesit SGLT2 duhet të përdoren me kujdes tek këta pacientë.

Rifillimi i trajtimit me frenues SGLT2 tek pacientët që përjetojnë DKA gjatë trajtimit me frenues SGLT2 nuk rekomandohet, përveç nëse identifikohet dhe zgjidhet ndonjë faktor precipitues tjetër i qartë.

Në studimet e diabetit mellitus të tipit 1 me dapagliflozinë, DKA është raportuar me shpeshtësi të zakonshme. Dapagliflozina nuk duhet të përdoret për trajtimin e pacientëve me diabet të tipit 1.

Fasciiti nekrotizues i perineumit (gangrena e Fournierit)

Raste të fasciitit nekrotizues të perineumit (që njihet edhe si gangrena e Fournierit) pas vendosjes në treg janë raportuar tek pacientët femra dhe meshkuj që kanë marrë frenues SGLT2 (shih paragrafin 4.8). Kjo është një ngjarje e rrallë, por serioze dhe potencialisht kërcënuese për jetën që kërkon ndërhyrje urgjente kirurgjikale dhe trajtim me antibiotikë.

Pacientët duhet të këshillohen të kërkojnë kujdes mjekësor nëse e përjetojnë ndonjë kombinim të simptomave të dhimbjes, ndjeshmërisë, eritemës ose ënjtjes në zonën gjenitale ose perineale, me ethe ose plogështi. Kini parasysh se ose infeksioni urogjenital ose abscesi perineal mund t'i paraprijnë fasciitit nekrotizues. Nëse dyshohet për gangrenën e Fournierit, dapagliflozina duhet të ndërpritet dhe të fillohet trajtimi i menjëhershëm (duke përfshirë antibiotikët dhe debridimin kirurgjik).

Infeksionet e traktit urinar

Ekskretimi urinar i glukozës mund të shoqërohet me një rrezik të shtuar të infeksionit të traktit urinar; prandaj, duhet të merret parasysh ndërprerja e përkohshme e dapagliflozinës gjatë trajtimit të pielonefritit ose urosepsizës.

Të moshuarit (≥ 65 vjeç)

Pacientët e moshuar mund të jenë në rrezik më të madh për ulje të vëllimit dhe kanë më shumë gjasa të trajtohen me diuretikë.

Pacientët e moshuar kanë më shumë gjasa të kenë funksion të dëmtuar të veshkave dhe/ose të trajtohen me produkte mjekësore antihipertensive që mund të shkaktojnë ndryshime në funksionin e veshkave, siç janë frenuesit e enzimës konvertuese të angiotenzinës (ACE-I) dhe bllokuesit e receptorit të angiotenzinës II të tipit 1. ARB).

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Të njëjtat rekomandime për funksionin renal zbatohen si për pacientët e moshuar, ashtu edhe për të gjithë pacientët (shih paragrafët 4.2, 4.4, 4.8 dhe 5.1).

Insuficienca kardiake

Përvoja me dapagliflozinë në klasën IV të NYHA është e kufizuar.

Kardiomiopatia infiltrative

Pacientët me kardiomiopati infiltrative nuk janë studiuar.

Sëmundja kronike e veshkave

Nuk ka përvojë me dapagliflozin për trajtimin e sëmundjeve kronike të veshkave tek pacientët pa diabet që nuk kanë albuminuri. Pacientët me albuminuri mund të përfitojnë më shumë nga trajtimi me dapagliflozin.

Rritja e hematokritit

Rritja e hematokritit është vërejtur me trajtimin me dapagliflozin (shih pjesën 4.8). Pacientët me rritje të theksuar të hematokritit duhet të monitorohen dhe hetohen për sëmundje hematologjike të fshehura.

Amputimet e gjymtyrëve të poshtme

Një rritje në rastet e amputimit të gjymtyrëve të poshtme (kryesisht të gishtit të këmbës) është vërejtur tek studimet klinike afatgjata të diabetit mellitus të tipit 2 me frenues SGLT2. Nuk dihet nëse kjo përbën efekt klasor. Është e rëndësishme që pacientët me diabet të këshillohen për kujdes rutinor parandalues të këmbëve.

Vlerësimet laboratorike të urinës

Për shkak të mekanizmit të veprimit, pacientët që marrin dapagliflozin do të dalin pozitivë për glukozë në urinë.

Eksipientët

Dagraforsi përmban laktozë. Pacientët me probleme të rralla trashëgimore të intolerancës ndaj galaktozës, mungesës totale të laktazës ose keqpërthithjes së glukozës-galaktozës nuk duhet ta marrin këtë produkt mjekësor.

Ky produkt mjekësor përmban më pak se 1 mmol natriumi (23 mg) për tabletë, që do të thotë se në esencë është "pa natrium".

4.5 Ndërveprimet me produktet mjekësore të tjera dhe format e tjera ndërveprimi

Ndërveprimet farmakodinamike

Diuretikët

Dapagliflozina mund ta shtojë efektin diuretik të tiazidit dhe diuretikëve të lakut dhe mund ta rrisë rrezikun nga dehidrimi dhe hipotensioni (shih paragrafin 4.4).

Insulina dhe sekretagogët e insulinës

Insulina dhe sekretagogët e insulinës, siç janë sulfonilureat, shkaktojnë hipoglikemi. Prandaj, mund të kërkohej një dozë më e ulët e insulinës ose një sekretagog i insulinës për ta zvogëluar rrezikun nga

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

hipoglikemia kur përdoret në kombinim me dapagliflozinën tek pacientët me diabet mellitus të tipit 2 (shih paragrafët 4.2 dhe 4.8).

Ndërveprimet farmakokinetike

Metabolizmi i dapagliflozinës kryhet kryesisht nëpërmjet konjugimit të glukuronidit të ndërmjetësuar nga UDP glukuronoziltransferaza 1A9 (UGT1A9).

Në studimet *in vitro*, dapagliflozina nuk e ka frenuar as citokromin P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, as nuk ka nxitur CYP1BA2, CYP2A2, CYP.

Prandaj, dapagliflozina nuk pritët ta ndryshojë pastrimin metabolik të produkteve mjekësore të bashkadministruara që metabolizohen nga këto enzima.

Efekti i produkteve mjekësore të tjera në dapagliflozin

Studimet e ndërveprimit që janë kryer në subjekte të shëndetshme, duke e përdorur kryesisht një model me një dozë të vetme, sugjerojnë që farmakokinetika e dapagliflozinës nuk ndryshon nga metformina, pioglitazoni, sitagliptina, glimepiridi, vogliboza, hidroklorotiazidi, bumetanidi, valsartani ose simvastatina.

Pas administrimit të njëkohshëm të dapagliflozinës me rifampicinën (një nxitës i bartësve të ndryshëm aktivë dhe enzimeve metabolizuese të barnave) është vënë re një ulje prej 22% në ekspozimin sistematik të dapagliflozinës (AUC), por pa ndonjë efekt klinik domethënës në sekretimin 24-orësh të glukozës në urinë. Nuk rekomandohet përshtatja e dozës. Nuk pritët ndonjë efekt klinikisht i rëndësishëm me induktorë të tjerë (p.sh. me karbamazepinë, fenitoinë, fenobarbital).

Pas administrimit të njëkohshëm të dapagliflozinës me acidin mefenamik (një frenues i UGT1A9), është parë një rritje prej 55% në ekspozimin sistematik të dapagliflozinës, por pa ndonjë efekt klinik domethënës në sekretimin 24-orësh të glukozës në urinë. Nuk rekomandohet përshtatja e dozës.

Efekti i dapagliflozinës në produkte mjekësore të tjera

Dapagliflozina mund ta rrisë ekskretimin renal të litiumit dhe nivelet e litiumit në gjak mund të ulen. Përqendrimi i litiumit në serum duhet të monitorohet më shpesh pas fillimit të dapagliflozinës dhe ndryshimeve të dozës. Luteni ta udhëzoni pacientin të mjekë që e përshkruan litiumin për ta monitoruar përqendrimin e litiumit në serum.

Në studimet e ndërveprimit që janë kryer në subjekte të shëndetshme, duke e përdorur kryesisht një model me një dozë të vetme, dapagliflozina nuk e ka ndryshuar farmakokinetikën e metforminës, pioglitazonit, sitagliptinës, glimepiridit, hidroklorotiazidit, bumetanidit, valsartanit, digoksinës (një substrat P-gp) ose varfarinës (S varfarinës, një substrat CYP2C9) ose efektet antikoaguluese të varfarinës, të matura me INR. Kombinimi i një doze të vetme të dapagliflozinës 20 mg dhe simvastatinës (një substrat i CYP3A4) ka rezultuar në një rritje prej 19% në AUC të simvastatinës dhe rritje prej 31% të AUC të acidit të simvastatinës. Rritja e ekspozimit të simvastatinës dhe acidit të simvastatinës nuk konsiderohet klinikisht relevante.

Interferenca me analizën 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

Monitorimi i kontrollit të glikemisë me analizën 1,5-AG nuk rekomandohet, meqë matjet e 1,5-AG nuk janë të besueshme në vlerësimin e kontrollit të glikemisë tek pacientët që marrin frenues SGLT2. Këshillohet përdorimi i metodave alternative për monitorimin e kontrollit të glikemisë.

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Popullata pediatrike

Studime të ndërveprimit janë kryer vetëm tek të rriturit.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe laktacioni

Shtatzënia

Nuk ka të dhëna për përdorimin e dapagliflozinës tek gratë shtatzëna. Studimet tek minjtë kanë treguar toksicitet ndaj veshkave në zhvillim në periudhën kohore që korrespondon me tremujorin e dytë dhe të tretë të shtatzënisë njerëzore (shih paragrafin 5.3). Prandaj, përdorimi i dapagliflozinës nuk rekomandohet gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë.

Kur zbulohet shtatzënia, trajtimi me dapagliflozinë duhet të ndërpritet.

Ushqyerja me gjë

Nuk dihet nëse dapagliflozina dhe/ose metabolitët e saj ekskretohen në qumështin e njeriut. Të dhënat farmakodinamike/toksikologjike në dispozicion tek kafshët kanë treguar ekskretimin e dapagliflozinës/metaboliteve në qumësht, si dhe efekte të ndërmjetësuara farmakologjikisht tek pasardhësit në gjë (shih paragrafin 5.3). Nuk mund të përjashtohet rreziku për të sapolindurit/foshnjat. Dapagliflozina nuk duhet të përdoret gjatë ushqyerjes me gjë.

Fertiliteti

Nuk është studiuar efekti i dapagliflozinës në fertilitet tek njerëzit. Në minjtë meshkuj dhe femra, dapagliflozina nuk ka treguar asnjë efekt në fertilitet në asnjë dozë të testuar.

4.7 Efektet në aftësinë për të vozitur dhe për të përdorur makina

Dapagliflozina nuk ka ose ka ndikim të shpërfillshëm në aftësinë për të vozitur dhe për të përdorur makineri. Pacientët duhet të paralajmërohen për rrezikun nga hipoglikemia kur dapagliflozina përdoret në kombinim me sulfonilurea ose insulinë.

4.8 Efektet e padëshiruara

Përmbledhje e profilin të sigurisë

Diabeti mellitus i tipit 2

Më shumë se 15,000 pacientë janë trajtuar me dapagliflozinë në studimet klinike në diabetin e tipit 2.

Vlerësimi parësor i sigurisë dhe tolerueshmërisë është kryer në një analizë të grumbulluar të paracaktuar të 13 studimeve afatshkurtra (deri në 24 javë) të kontrolluara me placebo me 2,360 subjekte të trajtuar me dapagliflozinë 10 mg dhe 2,295 të trajtuar me placebo.

Në studimin e rezultateve kardiovaskulare me dapagliflozinë në diabetin mellitus të tipit 2 (studimi DECLARE, shih paragrafin 5.1), 8,574 pacientë kanë marrë dapagliflozinë 10 mg dhe 8,569 kanë marrë placebo për një kohë mesatare të ekspozimit prej 48 muajsh. Në total, kanë qenë 30,623 vite të ekspozimit të pacientëve ndaj dapagliflozinës.

Reagimet anësore më të shpeshta që janë raportuar përgjatë studimeve klinike kanë qenë infeksionet gjenitale.

Insuficiencia e zemrës

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Në studimin e rezultateve kardiovaskulare me dapagliflozinë tek pacientët me dështim të zemrës me fraksion të reduktuar të ejeksionit (studimi DAPA-HF), 2,368 pacientë janë trajtuar me dapagliflozin 10 mg dhe 2,368 pacientë me placebo për një kohë mesatare të ekspozimit prej 18 muajsh. Popullata e pacientëve ka përfshirë pacientë me diabet mellitus të tipit 2 dhe pa diabet, si dhe pacientë me eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m². Në studimin e rezultateve kardiovaskulare të dapagliflozinës tek pacientët me insuficiencë kardiake me fraksion të ejeksionit të ventrikulit të majtë $> 40\%$ (DELIVER), 3,126 pacientë janë trajtuar me dapagliflozin 10 mg, ndërsa 3,127 pacientë me placebo për një kohë mesatare të ekspozimit prej 27 muajsh. Popullata e pacientëve ka përfshirë pacientë me diabet mellitus të tipit 2 dhe pa diabet, dhe pacientë me eGFR ≥ 25 mL/min/1.73 m².

Profili i përgjithshëm i sigurisë së dapagliflozinës tek pacientët me insuficiencë të zemrës ka qenë në përputhje me profilin e njohur të sigurisë së dapagliflozinës.

Sëmundja kronike e veshkave

Në studimin e rezultatit renal me dapagliflozinë tek pacientët me sëmundje kronike të veshkave (DAPA-CKD), 2,149 pacientë janë trajtuar me dapagliflozinë 10 mg dhe 2,149 pacientë me placebo për një kohë mesatare të ekspozimit prej 27 muajsh. Popullata e pacientëve ka përfshirë pacientë me diabet mellitus të tipit 2 dhe pa diabet, me eGFR ≥ 25 deri ≤ 75 mL/min/1.73 m² dhe albuminuria (raporti i kreatininës së albuminës në urinë [UACR] ≥ 200 dhe ≤ 5000 mg/g). Trajtimi është vazhduar nëse eGFR ka rënë në nivele nën 25 mL/min/1.73 m².

Profili i përgjithshëm i sigurisë së dapagliflozinës tek pacientët me sëmundje kronike të veshkave ka qenë në përputhje me profilin e njohur të sigurisë së dapagliflozinës.

Lista e tabeluar e reaksioneve anësore

Reaksionet anësore në vijim janë identifikuar në studimet klinike të kontrolluara me placebo dhe në mbikëqyrjen pas marketingut. Asnjë nuk është konstatuar se ka qenë e lidhur me dozën. Reagimet anësore që janë listuar në tekstin e mëposhtëm klasifikohen sipas shpeshtësisë dhe klasës së organeve të sistemit (SOC). Kategoritë e frekuencës përcaktohen sipas konventës së mëposhtme: shumë e zakonshme ($\geq 1/10$), e zakonshme ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$), e pazakontë ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$), e rrallë ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$), shumë e rrallë ($< 1/10,000$) dhe nuk dihet (nuk mund të vlerësohet nga të dhënat e disponueshme).

Tabela 1. Reagimet anësore në studimet klinike të kontrolluara me placebo^a dhe përvoja pas marketingut

Klasa e organeve të sistemit	Shumë e zakonshme	E zakonshme [*]	E pazakonshme ^{**}	E rrallë	Shumë e rrallë
<i>Infeksionet dhe infektimet</i>		Vulvovaginiti, balaniti dhe infeksionet gjenitale të lidhura me to ^{*,b,c} Infeksioni i traktit urinar ^{*,b,d}	Infeksioni fungal ^{**}		Fasciiti nekrotizues i perineumit (gangrena e Fournierit) ^{b,i}
<i>Çrregullimet e metabolizmit dhe të të ushqyerit</i>	Hipoglikemia (kur përdoret me SU ose insulinë) ^b		Pakësimi i volumit ^{b,e} Etja ^{**}	Ketoacidoza diabetike (kur përdoret në diabetin	

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

				mellitus të tipit 2) ^{b,i,k}	
Çrregullimet e sistemit nervor		Marramendja			
Çrregullime gastrointestinale			Kapsllëku** Goja e thatë**		
Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror		Skuqja e lëkurës ^j			Angioedema
Çrregullimet muskuloskeletor e dhe të indit lidhor		Dhimbjët e shpinës [*]			
Çrregullimet renale dhe urinare		Dysuria Polyuria ^{*,f}	Nokturia**		Nefriti tubulointersticial
Çrregullimet e sistemit riprodhues dhe të gjirit			Pruriti vulvovaginal** Pruriti gjenital**		
Hetimet		Hematokriti është rritur ^g Pastrimi renal i kreatininës është ulur gjatë trajtimit fillestar ^b Dislipidemia ^h	Kreatinina në gjak është rritur gjatë trajtimit fillestar ^{**,b} Ureja e gjakut është rritur ^{**} Pesha është ulur ^{**}		

^a Tabela tregon të dhëna deri në 24 javë (afatshkurtra) pavarësisht nga shpëtimi i glikemisë.

^b Shih nënparagrafin përkatës më poshtë për informata shtesë.

^c Vulvovaginiti, balaniti dhe infeksionet gjenitale të ndërlidhura përfshijnë p.sh. termat e preferuara të paracaktuara: infeksioni mykotik vulvovaginal, infeksioni vaginal, balaniti, infeksioni mykotik gjenital, kandidiazë vulvovaginale, vulvovaginitisi, balanitis kandida, kandidiasiti gjenital, infeksioni i organeve gjenitale, infeksioni i penisit gjenital, vaginiti bakterial, abscesi i vulvës.

^d Infeksioni i traktit urinar përfshin termat e mëposhtëm të preferuar, të renditur sipas shpeshtësisë së raportuar: infeksioni i traktit urinar, cystitisi, infeksioni i traktit urinar Escherichia, infeksioni i traktit gjenitourinar, pielonefriti, trigonitisi, uretrit, infeksioni i veshkave dhe prostatiti.

^e Zvogëlimi i volumit përfshin p.sh. termat e preferuar të paracaktuar: dehidratimin, hipovoleminë, hipotensionin.

^f Polyuria përfshin termat e preferuar: pollakiuria, poliuria, prodhimi i rritur i urinës.

^g Ndryshimet mesatare nga niveli bazë tek hematokriti kanë qenë 2,30% për dapagliflozinën 10 mg kundrejt -0,33% për placebo. Vlerat e hematokritit > 55% janë raportuar tek 1,3% e subjekteve të trajtuara me dapagliflozinë 10 mg kundrejt 0,4% të subjekteve me placebo.

^h Përqindja mesatare e ndryshimit nga vlera fillestare për dapagliflozinën 10 mg kundrejt placebo ka qenë përkatësisht: kolesteroli total 2,5% kundrejt 0,0%; kolesteroli HDL 6,0% kundrejt 2,7%; kolesteroli LDL 2,9% kundrejt -1,0%; trigliceridet -2,7% kundrejt -0,7%.

ⁱ Shih paragrafin 4.4

^j Reagim i padëshiruar është identifikuar përmes mbikëqyrjes pas marketingut. Skuqja përfshin termat e mëposhtëm të preferuar, të renditur sipas shpeshtësisë në studimet klinike: skuqja, skuqja e

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

përgjithësuar, skuqja puritike, skuqja makulare, skuqja makulo-papulare, skuqja pustulare, skuqja vezikulare dhe skuqja eritematoze. Në studimet klinike aktive dhe të kontrolluara me placebo (dapagliflozin, N=5936, të gjitha kontrollet, N=3403), shpeshtësia e skuqjes ka qenë e ngjashme për dapagliflozinën (1,4%) dhe tërë kontrollin (1,4%) respektivisht.

^k Është raportuar në studimin e rezultateve kardiovaskulare tek pacientët me diabet të tipit 2 (DECLARE). Shpeshtësia bazohet në normën vjetore.

* Është raportuar në $\geq 2\%$ të subjekteve dhe $\geq 1\%$ më shumë dhe të paktën 3 subjekte më shumë të trajtuar me dapagliflozin 10 mg në krahasim me placebo.

** Është raportuar nga hetuesi si potencialisht e ndërlidhur, ndoshta i ndërlidhur ose i ndërlidhur me trajtimin e studimit dhe i raportuar në $\geq 0,2\%$ të subjekteve dhe $\geq 0,1\%$ më shumë dhe të paktën 3 subjekte të tjera të trajtuara me dapagliflozinë 10 mg në krahasim me placebo.

Përshkrimi i reaksioneve anësore të përzgjedhura

Vulvovaginiti, balaniti dhe infeksionet gjenitale të lidhura me to

Në grupin e sigurisë prej 13 studimesh, vulvovaginiti, balaniti dhe infeksionet gjenitale të lidhura me to janë raportuar tek 5,5% dhe 0,6% të subjekteve që kanë marrë dapagliflozinë 10 mg dhe placebo, respektivisht. Shumica e infeksioneve kanë qenë nga të lehta deri në mesatare dhe subjektet i janë përgjigjur një kursi fillestar të trajtimit standard dhe rrallë kanë rezultuar në ndërprerjen e trajtimit me dapagliflozinë. Këto infeksione kanë qenë më të shpeshta tek femrat (8,4% dhe 1,2% për dapagliflozinë dhe placebo respektivisht), ndërsa subjektet me histori të mëparshme kanë pasur më shumë gjasa për të pasur infeksion të përsëritur.

Në studimin DECLARE, numri i pacientëve me efekte të padëshiruara serioze të infeksioneve gjenitale ka qenë i pakët dhe i balancuar: 2 pacientë në secilin nga grupet me dapagliflozin dhe me placebo.

Në studimin DAPA-HF, asnjë pacient nuk ka raportuar efekte anësore serioze të infeksioneve gjenitale në grupin e dapagliflozinës dhe një në grupin e placebo. Kanë qenë 7 (0,3%) pacientë me efekte anësore që kanë çuar në ndërprerje për shkak të infeksioneve gjenitale në grupin e dapagliflozinës dhe asnjë në grupin placebo. Në studimin DELIVER, një pacient në secilin grup të trajtimit ($< 0,1\%$) ka raportuar ngjarje negative të rëndë të infeksioneve gjenitale. Kanë qenë 3 pacientë me efekte anësore (0,1%) që kanë çuar në ndërprerje për shkak të infeksioneve gjenitale në grupin e dapagliflozinës dhe asnjë në grupin e placebo.

Në studimin DAPA-CKD kanë qenë 3 (0,1%) pacientë me efekte anësore serioze të infeksioneve gjenitale në grupin e dapagliflozinës dhe asnjë në grupin e placebo. Kanë qenë 3 (0,1%) pacientë me efekte anësore që kanë çuar në ndërprerje për shkak të infeksioneve gjenitale në grupin e dapagliflozinës dhe asnjë në grupin e placebo. Efektet e padëshiruara serioze të infeksioneve gjenitale ose efektet anësore që kanë çuar në ndërprerje për shkak të infeksioneve gjenitale nuk janë raportuar për asnjë pacient pa diabet.

Rastet e fimoze/fimoze së fituar janë raportuar në të njëjtën kohë me infeksionet gjenitale dhe në disa raste është kërkuar synetia.

Fasciiti nekrotizues i perineumit (gangrena e Fournierit)

Janë raportuar raste të gangrenës së Fournierit pas marketingut tek pacientët që kanë marrë frenues SGLT2, duke përfshirë dapagliflozinën (shih paragrafin 4.4).

Në studimin DECLARE me 17,160 pacientë me diabet mellitus të tipit 2 dhe një kohë mesatare të ekspozimit prej 48 muajsh, janë raportuar gjithsej 6 raste të gangrenës së Fournierit, një në grupin e trajtuar me dapagliflozin dhe 5 në grupin e placebo.

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Hipoglikemia

Shpeshtësia e hipoglikemisë është varur nga lloji i terapisë bazë të përdorur në studimet klinike për diabetin mellitus.

Për studimet e dapagliflozinës në monoterapi, si shtesë ndaj metforminës ose si shtesë ndaj sitagliptinës (me ose pa metforminë), shpeshtësia e episodeve të vogla të hipoglikemisë ka qenë e ngjashme (< 5%) midis grupeve të trajtimit, duke përfshirë placebo deri në 102 javë të trajtimit. Në gjitha studimet, simptomat kryesore të hipoglikemisë kanë qenë të rralla dhe të krahasueshme midis grupeve të trajtuara me dapagliflozin ose placebo. Studimet me terapi shtesë me sulfonilure dhe insulinë shtesë kanë pasur shkallë më të lartë të hipoglikemisë (shih paragrafin 4.5).

Në një studim shtesë të glimepiridit, në javët 24 dhe 48, episode të vogla të hipoglikemisë janë raportuar më shpesh në grupin e trajtuar me dapagliflozin 10 mg plus glimepiride (6,0% dhe 7,9%, respektivisht) sesa në grupin e placebo plus glimepiride (2,1% dhe 2,1% respektivisht).

Në një studim shtesë të insulinës, episodet e hipoglikemisë madhore janë raportuar tek 0,5% dhe 1,0% e subjekteve të trajtuar me dapagliflozin 10 mg plus insulinë në javët 24 dhe 104, respektivisht, dhe në 0,5% të subjekteve të trajtuar me placebo plus grupe të insulinës në javët 24 dhe 104. Në javët 24 dhe 104, episode të vogla të hipoglikemisë janë raportuar, përkatësisht, në 40,3% dhe 53,1% të subjekteve që kanë marrë dapagliflozin 10 mg plus insulinë dhe në 34,0% dhe 41,6% të subjekteve që kanë marrë placebo plus insulinë.

Në një studim shtesë të metforminës dhe sulfoniluresë, deri në 24 javë, nuk janë raportuar episode të hipoglikemisë madhore. Episode të vogla të hipoglikemisë janë raportuar tek 12,8% e subjekteve që kanë marrë dapagliflozin 10 mg plus metforminë dhe një sulfonilurea dhe në 3,7% të subjekteve që kanë marrë placebo plus metforminë dhe një sulfonilurea.

Në studimin DECLARE, nuk është vërejtur rrezik i shtuar nga hipoglikemia madhore me terapinë me dapagliflozin krahasuar me placebo. Simptomat kryesore të hipoglikemisë janë raportuar tek 58 (0,7%) pacientë të trajtuar me dapagliflozin dhe 83 (1,0%) pacientë të trajtuar me placebo.

Në studimin DAPA-HF, ngjarje të mëdha të hipoglikemisë janë raportuar tek 4 (0,2%) pacientë në të dyja grupet e trajtimit me dapagliflozin dhe placebo. Në studimin DELIVER, simptomat kryesore të hipoglikemisë janë raportuar tek 6 (0,2%) pacientë në grupin e dapagliflozinës dhe 7 (0,2%) pacientë në grupin e placebo. Simptomat kryesore të hipoglikemisë janë vënë re vetëm tek pacientët me diabet mellitus të tipit 2.

Në studimin DAPA-CKD, ngjarjet kryesore të hipoglikemisë janë raportuar tek 14 (0,7%) pacientë në grupin e dapagliflozinës dhe 28 (1,3%) pacientë në grupin e placebo dhe janë vërejtur vetëm tek pacientët me diabet mellitus të tipit 2.

Pakësimi i volumit

Në grupin e sigurisë prej 13 studimesh, reagime që sugjerojnë zvogëlim të vëllimit (përfshirë raportet e dehidritimit, hipovolemisë ose hipotensionit) janë raportuar tek 1,1% dhe 0,7% e subjekteve që kanë marrë dapagliflozin 10 mg dhe placebo, respektivisht; reaksione serioze janë paraqitur tek < 0,2% e subjekteve të balancuara midis dapagliflozinës 10 mg dhe placebo (shih paragrafin 4.4).

Në studimin DECLARE, numri i pacientëve me ngjarje që sugjerojnë ulje të vëllimit ka qenë i balancur midis grupeve të trajtimit: 213 (2,5%) me dapagliflozinë, ndërsa 207 (2,4%) në grupet me placebo. Ngjarjet e padëshiruara serioze janë raportuar tek 81 (0,9%) në grupin me dapagliflozin, ndërsa 70 (0,8%) në grupin me placebo. Ngjarjet në përgjithësi kanë qenë të balancuara midis grupeve të trajtimit në të gjitha nëngrupet e moshës, përdorimit të diuretikëve, shtypjes së gjakut dhe përdorimit të frenuesve të enzimës konvertuese të angiotenzinës (ACE-I)/bllokuesve të receptorit të tipit 1 të angiotenzinës II (ARB). Tek pacientët me eGFR < 60 mL/min/1,73 m² në bazë, kanë qenë 19

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

ngjarje të efekteve anësore serioze që kanë sugjeruar ulje të vëllimit në grupin e dapagliflozinës dhe 13 ngjarje në grupin e placebo.

Në studimin DAPA-HF, numri i pacientëve me ngjarje që sugjerojnë ulje të vëllimit ka qenë 170 (7,2%) në grupin e dapagliflozinës dhe 153 (6,5%) në grupin e placebo. Ka pasur më pak pacientë me ngjarje serioze të simptomave që sugjerojnë ulje të vëllimit në grupin e dapagliflozinës (23 [1,0%]), krahasuar me grupin placebo (38 [1,6%]). Rezultatet kanë qenë të ngjashme, pavarësisht nga prania e diabetit në eGFR bazë dhe bazë. Në studimin DELIVER, numri i pacientëve me ngjarje që sugjerojnë ulje të vëllimit ka qenë 35 (1,1%) në grupin e dapagliflozinës dhe 31 (1,0%) në grupin e placebo.

Në studimin DAPA-CKD, numri i pacientëve me ngjarje që sugjerojnë ulje të vëllimit ka qenë 120 (5,6%) në grupin e dapagliflozinës dhe 84 (3,9%) në grupin e placebo. Kanë qenë 16 (0,7%) pacientë me ngjarje serioze të simptomave që sugjerojnë ulje të vëllimit në grupin e dapagliflozinës dhe 15 (0,7%) pacientë në grupin e placebo.

Ketoacidoza diabetike në diabetin mellitus të tipit 2

Në studimin DECLARE, me një kohë mesatare të ekspozimit prej 48 muajsh, ngjarjet e DKA janë raportuar tek 27 pacientë në grupin e dapagliflozinës 10 mg dhe 12 pacientë në grupin e placebo. Ngjarjet kanë ndodhur të shpërndara në mënyrë të barabartë gjatë periudhës së studimit. Nga 27 pacientë me ngjarje të DKA në grupin e dapagliflozinës, 22 kanë pasur trajtim shoqërues me insulinë në kohën e ngjarjes. Faktorët precipitues për DKA kanë qenë, siç është pritur, në një popullatë të diabetit mellitus të tipit 2 (shih paragrafin 4.4).

Në studimin DAPA-HF, ngjarjet e DKA janë raportuar tek 3 pacientë me diabet mellitus të tipit 2 në grupin e dapagliflozinës dhe asnjë në grupin e placebo. Në studimin DELIVER, ngjarjet e DKA janë raportuar tek 2 pacientë me diabet mellitus të tipit 2 në grupin e dapagliflozinës, ndërsa tek asnjë në grupin e placebo.

Në studimin DAPA-CKD, ngjarjet e DKA nuk janë raportuar tek asnjë pacient në grupin e dapagliflozinës dhe tek 2 pacientë me diabet mellitus të tipit 2 në grupin e placebo.

Infeksionet e traktit urinar

Në grupin e sigurisë prej 13 studimesh, infeksione të traktit urinar janë raportuar më shpesh për dapagliflozin 10 mg në krahasim me placebo (përkatesisht 4,7% kundrejt 3,5%, shih paragrafin 4.4). Shumica e infeksioneve kanë qenë nga të lehta deri në mesatare dhe subjektet i janë përgjigjur një kursi fillestar të trajtimit standard dhe rrallë kanë rezultuar në ndërprerjen e trajtimit me dapagliflozin. Këto infeksione kanë qenë më të shpeshta te femrat, ndërsa subjektet me histori të mëparshme kanë pasur më shumë të ngjarë që të kenë infeksion të përsëritur.

Në studimin DECLARE, ngjarjet e rënda të infeksioneve të traktit urinar janë raportuar më rrallë për dapagliflozin 10 mg krahasuar me placebo, përkatesisht 79 (0,9%) ngjarje kundrejt 109 (1,3%) ngjarje.

Në studimin DAPA-HF, numri i pacientëve me efekte anësore serioze të infeksioneve të traktit urinar ka qenë 14 (0,6%) në grupin e dapagliflozinës dhe 17 (0,7%) në grupin e placebo. Kanë qenë 5 (0,2%) pacientë me efekte anësore që kanë çuar në ndërprerje për shkak të infeksioneve të traktit urinar në secilin nga grupet me dapagliflozin dhe placebo. Në studimin DELIVER, numri i pacientëve me efekte anësore serioze të infeksioneve të traktit urinar ka qenë 41 (1,3%) në grupin e dapagliflozinës dhe 37 (1,2%) në grupin me placebo. Kanë qenë 13 (0,4%) pacientë me efekte anësore që kanë çuar në ndërprerje për shkak të infeksioneve të traktit urinar në grupin e dapagliflozinës dhe 9 (0,3%) në grupin e placebo.

Në studimin DAPA-CKD, numri i pacientëve me efekte anësore serioze të infeksioneve të traktit urinar ka qenë 29 (1,3%) në grupin e dapagliflozinës dhe 18 (0,8%) në grupin e placebo. Kanë qenë 8

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

(0,4%) pacientë me efekte anësore që kanë çuar në ndërprerje për shkak të infeksioneve të traktit urinar në grupin e dapagliflozinës dhe 3 (0,1%) në grupin e placebo. Numri i pacientëve pa diabet tek të cilët janë raportuar ngjarje të padëshirueshme serioze të infeksioneve të traktit urinar ose ngjarje të padëshiruara që kanë çuar në ndërprerje të terapisë për shkak të infeksioneve të traktit urinar ka qenë i ngjashëm midis grupeve të trajtimit (6 [0,9%] kundrejt 4 [0,6%] për ngjarje të rënda anësore, dhe 1 [0,1%] kundrejt 0 për efektet anësore që kanë çuar në ndërprerje (në grupet me dapagliflozin dhe placebo përkatësisht).

Kreatinina e rritur

Reagimet anësore të lidhura me kreatininën e rritur janë grupuar (p.sh. pastrimi i ulur i kreatininës në veshka, dëmtimi i veshkave, rritja e kreatininës në gjak dhe ulja e shkallës së filtrimit glomerular). Në grupin e sigurisë prej 13 studimesh, ky grupim i reaksioneve është raportuar tek 3,2% e pacientëve që kanë marrë dapagliflozinë 10 mg dhe tek 1,8% e pacientëve që kanë marrë placebo. Tek pacientët me funksion normal të veshkave ose me dëmtim të lehtë të veshkave (eGFR bazë ≥ 60 mL/min/1,73 m²), ky grup reaksionesh është raportuar tek 1,3% e pacientëve që kanë marrë dapagliflozin 10 mg dhe 0,8% e pacientëve që kanë marrë placebo. Këto reaksione kanë qenë më të zakonshme tek pacientët me eGFR bazë ≥ 30 dhe < 60 mL/min/1,73 m² (18,5% me dapagliflozin 10 mg kundrejt 9,3% me placebo).

Vlerësimi i mëtejshëm i pacientëve që kanë pasur efekte anësore të lidhura me veshkat ka treguar se shumica kanë pasur ndryshime të kreatininës në serum prej ≤ 44 mikromole/L ($\leq 0,5$ mg/dL) nga niveli fillestar. Rritjet e kreatininës kanë qenë përgjithësisht kalimtare gjatë trajtimit të vazhdueshëm ose të kthyeshme pas ndërprerjes së trajtimit.

Në studimin DECLARE, duke përfshirë pacientët e moshuar dhe pacientët me dëmtim të veshkave (eGFR më pak se 60 mL/min/1,73 m²), eGFR është ulur me kalimin e kohës në të dyja grupet e trajtimit. Në vitin e parë, eGFR mesatare ka qenë pak më e ulët, ndërsa për 4 vite eGFR mesatare ka qenë pak më e lartë në grupin e dapagliflozinës, krahasuar me grupin e placebo.

Në studimet DAPA-HF dhe DELIVER, eGFR është ulur me kalimin e kohës si në grupin e dapagliflozinës, ashtu edhe në grupin e placebo. Në DAPA-HF ulja fillestare në eGFR mesatare ka qenë -4,3 mL/min/1,73 m² në grupin e dapagliflozinës dhe -1,1 mL/min/1,73 m² në grupin e placebo. Në 20 muaj, ndryshimi nga niveli bazë në eGFR ka qenë i ngjashëm midis grupeve të trajtimit: -5,3 mL/min/1,73 m² për dapagliflozinën dhe -4,5 mL/min/1,73 m² për placebo. Në DELIVER, ulja e eGFR mesatare në një muaj ka qenë -3,7 mL/min/1,73 m² në grupin e dapagliflozinës dhe -0,4 mL/min/1,73 m² në grupin e placebo. Në 24 muaj, ndryshimi nga niveli bazë në eGFR ka qenë i ngjashëm midis grupeve të trajtimit: -4,2 mL/min/1,73 m² në grupin e dapagliflozinës dhe -3,2 mL/min/1,73 m² në grupin e placebo.

Në studimin DAPA-CKD, eGFR është ulur me kalimin e kohës si në grupin e dapagliflozinës, ashtu edhe në grupin e placebo. Ulja fillestare (dita 14) në eGFR mesatare ka qenë -4,0 mL/min/1,73 m² në grupin e dapagliflozinës dhe -0,8 mL/min/1,73 m² në grupin e placebo. Në 28 muaj, ndryshimi nga niveli bazë në eGFR ka qenë -7,4 mL/min/1,73 m² në grupin e dapagliflozinës dhe -8,6 mL/min/1,73 m² në grupin e placebo.

Popullata pediatrike

Profili i sigurisë së dapagliflozinës që është vërejtur në një studim klinik tek fëmijët e moshës 10 vjeç e lart me diabet mellitus të tipit 2 (shih paragrafin 5.1) ka qenë i ngjashëm me atë që është vërejtur në studimet tek të rriturit.

Raportimi i reaksioneve anësore të dyshuara

Raportimi i reaksioneve anësore të dyshuara pas autorizimit të produktit mjekësor është i rëndësishëm.

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Ai mundëson monitorim të vazhdueshëm të bilancit midis dobisë dhe rrezikut nga produkti mjekësor. Nga profesionistët e kujdesit shëndetësor kërkohet që ta raportojnë çdo reagim të padëshiruar të dyshuar nëpërmjet sistemit kombëtar të raportimit.

4.9 Mbidozimi

Simptomat

Dapagliflozin nuk ka shfaqur ndonjë toksicitet në subjekte të shëndetshme në doza të vetme orale deri në 500 mg (50 herë më shumë se doza maksimale e rekomanduar për njerëzit). Këto subjekte kanë pasur glukozë të dallueshme në urinë për një periudhë kohe të lidhur me dozën (të paktën 5 ditë për dozën prej 500 mg), pa raportime për dehidrim, hipotension apo çekuilibër elektrolitik dhe pa efekt klinikisht domethënës në intervalin QTc. Incidenca e hipoglikemisë ka qenë e ngjashme me placebo. Në studimet klinike ku janë administruar doza deri në 100 mg një herë në ditë (10 herë më shumë se doza maksimale e rekomanduar për njerëzit) për 2 javë në subjekte të shëndosha dhe me diabetin e tipit 2, incidenca e hipoglikemisë ka qenë pak më e lartë se me placebo dhe nuk ka qenë e lidhur me dozën. Shkallët e efekteve të padëshiruara, duke përfshirë dehidratimin ose hipotensionin, kanë qenë të ngjashme me placebo, dhe nuk ka pasur ndryshime klinikisht domethënëse të lidhura me dozën në parametrat laboratorikë, duke përfshirë elektrolitet e serumit dhe biomarkerët e funksionit renal.

Menaxhimi

Në rast të mbidozimit, duhet të fillohet trajtimi i duhur mbështetës siç diktohet nga gjendja klinike e pacientit. Nuk është studiuar heqja e dapagliflozinës me hemodializë.

5. VETITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Vetitë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: Barnat e përdorura në diabet, frenuesit e bashkë-bartësit të natrium-glukozës 2 (SGLT2), kodi ATC: A10BK01

Mekanizmi i veprimit

Dapagliflozin është shumë frenues shumë potent (K_i : 0,55 nM), selektiv dhe i kthyeshëm i SGLT2.

Frenimi i SGLT2 nga dapagliflozin e redukton reabsorbimin e glukozës nga filtrati glomerular në tubulin proksimal renal me një reduktim të njëkohshëm të riabsorbimit të natriumit që çon në sekretim urinar të glukozës dhe diurezë osmotike. Prandaj, dapagliflozin e rrit shpërndarjen e natriumit në tubulin distal, çfarë e rrit reagimin tubuloglomerular dhe e redukton presionin intraglomerular. Kjo, e kombinuar me diurezën osmotike, çon në një reduktim të mbingarkesës së vëllimit, ulje të shtypjes së gjakut dhe ulje të parangarkesës dhe pasngarkesës, gjë që mund të ketë efekte të dobishme në rimodelimin e zemrës dhe funksioni diastolik dhe ta ruajë funksionin e veshkave. Përfitimet kardiale dhe renale të dapagliflozinës nuk varen vetëm nga efekti i uljes së glukozës në gjak dhe nuk kufizohen me pacientët me diabet, siç është demonstruar në studimet DAPA-HF, DELIVER dhe DAPA-CKD. Efektet e tjera përfshijnë rritjen e hematokritit dhe uljen e peshës trupore.

Dapagliflozin i përmirëson nivelet e glukozës plazmatike si gjatë agjërimit, ashtu edhe pas ngrënies, duke e reduktuar reabsorbimin e glukozës nga veshkat që çon në ekskretimin urinar të glukozës. Ky ekskretim i glukozës (efekti glukuretik) vërehet pas dozës së parë, është i vazhdueshëm gjatë intervalit të dozimit 24-orësh dhe mbahet gjatë gjithë kohëzgjatjes së trajtimit. Sasia e glukozës së hequr nga veshka përmes këtij mekanizmi varet nga përqendrimi i glukozës në gjak dhe GFR. Kështu, tek subjektet me glukozë normale në gjak, dapagliflozin ka prirje të vogël për të shkaktuar hipoglikemi. Dapagliflozin nuk e dëmton prodhimin normal endogjen të glukozës si reagim ndaj hipoglikemisë.

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Dapagliflozin vepron në mënyrë të pavarur nga sekretimi i insulinës dhe veprimi i insulinës. Përmirësimi në vlerësimin e modelit të homeostazës për funksionin e qelizave beta (HOMA beta-qeliza) është vërejtur në studimet klinike me dapagliflozin.

SGLT2 shprehet në mënyrë selektive në veshka. Dapagliflozin nuk i frenon bartësit e tjerë të glukozës të rëndësishëm për mbartjen e glukozës në indet periferike dhe është 1400 herë më selektiv për SGLT2 kundrejt SGLT1, bartësi kryesor në zorrë përgjegjës për përthithjen e glukozës.

Efektet farmakodinamike

Pas administrimit të dapagliflozinës, në subjekte të shëndetshme dhe tek pacientët me diabet mellitus të tipit 2 janë vërejtur rritje në sasinë e glukozës së ekskretuar në urinë. Përafërsisht 70 g glukozë ekskretohet në urinë në ditë (që korrespondon me 280 kcal/ditë) në një dozë të dapagliflozinës prej 10 mg/ditë në subjektet me diabet mellitus të tipit 2 për 12 javë. Dëshmia e sekretimit të qëndrueshëm të glukozës është parë në subjektet me diabet mellitus të tipit 2 të cilave u është dhënë dapagliflozin 10 mg në ditë për deri në 2 vjet.

Ky ekskretim urinar i glukozës me dapagliflozin gjithashtu rezulton në diurezë osmotike dhe rritje të volumit urinar tek subjektet me diabet mellitus të tipit 2. Rritja e volumit të urinës tek subjektet me diabet mellitus të tipit 2 të trajtuar me dapagliflozin 10 mg është mbajtur në 12 javë dhe ka arritur deri në afro 375 mL në ditë. Rritja e volumit urinar është shoqëruar me rritje të vogël dhe kalimtare të sekretimit të natriumit urinar që nuk është shoqëruar me ndryshime në përqendrimet e natriumit në serum.

Ekskretimi urinar i acidit urik është rrit gjithashtu në mënyrë të përkohshme (për 3-7 ditë) dhe është shoqëruar me një ulje të qëndrueshme të përqendrimit të acidit urik në serum. Në javën e 24-të, reduktimet në përqendrimet e acidit urik në serum kanë variuar nga -48,3 në -18,3 mikromole/L (-0,87 deri në -0,33 mg/dL).

Efikasiteti dhe siguria klinike

Diabeti mellitus i tipit 2

Përmirësimi i kontrollit të glikemisë dhe reduktimi i sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë kardiovaskulare dhe renale janë pjesë përbërëse e trajtimit të diabetit të tipit 2.

Katërmbëdhjetë studime klinike dyfishtë të verbra, të randomizuara dhe të kontrolluara janë kryer me 7,056 subjekte të rritura me diabet të tipit 2 për ta vlerësuar efikasitetin glikemik dhe sigurinë e dapagliflozinës; 4737 subjekte në këto studime janë trajtuar me dapagliflozin. Dymbëdhjetë studime e kanë pasur një periudhë të trajtimit prej 24 javësh, 8 me vazhdime afatgjata që kanë variuar nga 24 në 80 javë (deri në një kohëzgjatje të studimit prej gjithsej 104 javësh), një studim e ka pasur një periudhë të trajtimit prej 28 javë dhe një studim ka pasur kohëzgjatje prej 52 javësh me vazhdime afatgjata prej 52 dhe 104 javësh (gjithsej kohëzgjatja e studimit prej 208 javësh). Kohëzgjatja mesatare e diabetit ka variuar nga 1,4 deri në 16,9 vjet. Pesëdhjetë përqind (50%) kanë pasur dëmtim të lehtë të veshkave dhe 11% kanë dëmtim të moderuar të veshkave. Pesëdhjetë e një për qind (51%) e subjekteve kanë qenë burra, 84% kanë qenë të bardhë, 8% kanë qenë aziatikë, 4% kanë qenë të zinj dhe 4% kanë qenë të grupeve racore të tjera. Tetëdhjetë e një për qind (81%) e subjekteve kanë pasur indeks të masës trupore (BMI) ≥ 27 . Për më tepër, dy studime 12-javore, të kontrolluara me placebo, janë bërë tek pacientët me diabet të tipit 2 dhe me hipertension të kontrolluar në mënyrë joadekuate. Një studim i rezultateve kardiovaskulare (DECLARE) është bërë me dapagliflozin 10 mg krahasuar me placebo në 17,160 pacientë me diabet mellitus të tipit 2, me ose pa sëmundje kardiovaskulare të përcaktuar, për ta vlerësuar efektin në ngjarjet kardiovaskulare dhe renale.

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Kontrolli i glikemisë

Monoterapia

Një studim dyfishtë i verbër, i kontrolluar me placebo, me kohëzgjatje 24-javore (me një periudhë të vazhdimit shtesë) është bërë për ta vlerësuar sigurinë dhe efikasitetin e monoterapisë me dapagliflozin tek subjektet me diabet mellitus të tipit 2 të kontrolluar në mënyrë joadekuate. Trajtimi një herë në ditë me dapagliflozin ka rezultuar në reduktime statistiki të rëndësishme ($p < 0,0001$) në HbA1c krahasuar me placebo (Tabela 2).

Në periudhën e vazhdimit, reduktimet e HbA1c janë mbajtur gjatë javës 102 (ndryshimi mesatar i përshtatur nga niveli bazë -0,61% për dapagliflozin 10 mg dhe -0,17% për placebo).

Tabela 2. Rezultatet në javën e 24-të (LOCF^a) të një studimi të kontrolluar me placebo të dapagliflozinës si monoterapi

	Monoterapia	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Baza (mesatarja)	8,01	7,79
Ndryshimi nga niveli bazë ^c	-0,89	-0,23
Diferenca nga placebo ^c (95% CI)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Subjektet (%) që kanë arritur: HbA1c < 7%		
Përshtatur për bazën	50,8 [§]	31,6
Pesha e trupit (kg)		
Baza (mesatarja)	94,13	88,77
Ndryshimi nga niveli bazë ^c	-3,16	-2,19
Diferenca nga placebo ^c (95% CI)	-0,97 (-2,20, 0,25)	

^a LOCF: Vrojtimi i fundit (para shpëtimit për subjektet e shpëtuar) është bartur

^b Të gjitha subjektet e rastësishme që e kanë marrë të paktën një dozë të produktit mjekësor të studimit dyfish të verbër gjatë periudhës afatshkurtër dyfish të verbër

^c Mesatarja e katrorëve më të vegjël e përshtatur për vlerën bazë

* p -vlera < 0,0001 kundrejt placebo

[§] Nuk është vlerësuar për rëndësinë statistikore si rezultat i procedurës së testimit sekuencial për pikat fundore dytësore

Terapia e kombinimit shtesë

Në një studim jo-inferioriteti 52-javor, të kontrolluar nga aktivi (me periudha të vazhdimit 52- dhe 104-javorë), dapagliflozina u vlerësua si terapi shtesë ndaj metforminës, krahasuar me një sulfonilurea (glipizid), si terapi shtesë ndaj metforminës në subjektet me kontroll joadekuate të glikemisë (HbA1c > 6,5% dhe ≤ 10%). Rezultatet kanë treguar një ulje mesatare të ngjashme të HbA1c nga niveli bazë e deri në javën e 52-të, krahasuar me glipizidin, duke demonstruar kështu jo-inferioritet (Tabela 3). Në javën e 104-të, ndryshimi mesatar i përshtatur nga niveli bazë në HbA1c ka qenë -0,32% për dapagliflozinën dhe -0,14% për glipizidin. Në javën e 208-të, ndryshimi mesatar i përshtatur nga niveli bazë në HbA1c ka qenë -0,10% për dapagliflozinën dhe 0,20% për glipizidin. Në javën 52, 104 dhe 208, një përqindje dukshëm më e ulët e subjekteve në grupin e trajtuar me dapagliflozin (përkatësisht 3,5%, 4,3% dhe 5,0%) kanë përjetuar të paktën një ngjarje të hipoglikemisë, krahasuar me grupin e trajtuar me glipizid (40,8%, 47,0% dhe 50,0%, respektivisht). Përqindja e subjekteve të tjera në studim në javën 104 dhe javën 208 ka qenë 56,2% dhe 39,7% për grupin e trajtuar me dapagliflozin dhe 50,0% dhe 34,6% për grupin e trajtuar me glipizid.

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Tabela 3. Rezultatet në javën e 52-të (LOCF^a) në një studim të kontrolluar nga aktivi ku është krahasuar dapagliflozina me glipizidin si shtesë ndaj metforminës

Parametri	Dapagliflozin + metformina	Glipizid + metformina
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Baza (mesatarja)	7,69	7,74
Ndryshimi nga niveli bazë ^c	-0,52	-0,52
Dallimi nga glipizidi + metformina ^c	-0,00 ^d	
(95% CI)	(-0,11, 0,11)	
Pesha e trupit (kg)		
Baza (mesatarja)	88,44	87,60
Ndryshimi nga niveli bazë ^c	-3,22	1,44
Dallimi nga glipizidi + metformina ^c	-4,65*	
(95% CI)	(-5,14, -4,17)	

^a LOCF: Vrojtimi i fundit i bartur

^b Subjektet e randomizuara dhe të trajtuara me bazë dhe të paktën 1 matje të efikasitetit pas bazës

^c Mesatarja e katrorëve më të vegjël e përshtatur për vlerën bazë

^d Jo inferior ndaj metforminës + glipizidit

* p-vlera < 0,0001

Dapagliflozina si shtesë me metforminën, glimepiridin, metforminën dhe ndonjë sulfonilure, sitagliptinën (me ose pa metforminë) ose insulinën ka rezultuar në reduktime statistikisht të rëndësishme të HbA1c në 24 javë, krahasuar me subjektet që kanë marrë placebo (p < 0,0001; Tabela 4, 5 dhe 6).

Zvogëlimet e HbA1c që janë vërejtur në javën e 24-të janë mbajtur në studimet shtesë me kombinim (glimepiridi dhe insulina) me të dhëna 48-javore (glimepiridi) dhe të dhëna deri në 104 javë (insulina). Në javën e 48-të, kur i është shtuar sitagliptinës (me ose pa metforminë), ndryshimi mesatar i përshtatur nga niveli bazë për dapagliflozinën 10 mg ka qenë -0,30%, ndërsa për placebo ka qenë 0,38%. Për studimin shtesë të metforminës, reduktimet e HbA1c janë mbajtur gjatë javës 102 (ndryshimi mesatar i përshtatur nga niveli bazë -0,78% për 10 mg, ndërsa 0,02% për placebo). Në javën e 104-të për insulinën (me ose pa produkte mjekësore shtesë të dhëna përmes gojës për uljen e glukozës), reduktimet e HbA1c kanë qenë me ndryshim mesatar të përshtatur nga vlera fillestare prej -0,71% për dapagliflozin 10 mg, ndërsa -0,06% për placebo. Në javët 48 dhe 104, doza e insulinës ka qëndruar stabile në krahasim me nivelin bazë tek subjektet e trajtuara me dapagliflozin 10 mg në një dozë mesatare prej 76 IU/ditë. Në grupin e placebo ka pasur një rritje mesatare prej 10,5 IU/ditë dhe 18,3 IU/ditë nga niveli bazë (doza mesatare prej 84 dhe 92 IU/ditë në javët 48 dhe 104 respektivisht). Përqindja e subjekteve të tjera në studim në javën 104 ka qenë 72,4% për grupin e trajtuar me dapagliflozinë 10 mg dhe 54,8% për grupin placebo.

Tabela 4. Rezultatet e 24 javëve (LOCF^a) tek studimet e kontrolluara me placebo të dapagliflozinës në kombinim shtesë me metforminën ose sitagliptinën (me ose pa metforminë)

	Kombinim shtesë			
	Metformina ¹		Frenues DPP-4 (sitagliptina ²) ± metformina ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N ^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Baza (mesatarja)	7,92	8,11	7,90	7,97

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Ndryshimi nga niveli bazë ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Diferenca nga placebo ^c (95% CI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
Subjektet (%) që kanë arritur:				
HbA1c < 7%				
Përshtatur për bazën	40,6**	25,9		
Pesha e trupit (kg)				
Baza (mesatarja)	86,28	87,74	91,02	89,23
Ndryshimi nga niveli bazë ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Diferenca nga placebo ^c (95% CI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

¹ Metformina ≥ 1500 mg/ditë;
² Sitagliptina 100 mg/ditë
^a LOCF: Vrojtimi i fundit (para shpëtimit për subjektet e shpëtuara) është bartur
^b Të gjitha subjektet e rastësishme që e kanë marrë të paktën një dozë të produktit mjekësor të studimit dyfish të verbër gjatë periudhës afatshkurtër dyfish të verbër
^c Mesatarja e katrorëve më të vegjël e përshtatur për vlerën bazë
* p-vlera < 0,0001 kundrejt placebo + produkti mjekësor oral për uljen e glukozës
** p-vlera < 0,05 kundrejt produktit mjekësor oral për uljen e glukozës me placebo

Tabela 5. Rezultatet e studimeve 24-javore të kontrolluara nga placebo të dapagliflozinës në kombinim shtesë me sulfonilure (glimepirid) ose metforminë dhe një sulfonilure

Kombinimi shtesë				
	Sulfonilurea (glimepirid ¹)		Sulfonilurea + metformina ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Baza (mesatarja)	8,07	8,15	8,08	8,24
Ndryshimi nga niveli bazë ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Diferenca nga placebo ^c (95% CI)	-0,68* (-0,86, -0,51)		-0,69* (-0,89, -0,49)	
Subjektet (%) që kanë arritur:				
HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Përshtatur për bazën	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Pesha e trupit (kg) (LOCF)^d				
Baza (mesatarja)	80,56	80,94	88,57	90,07
Ndryshimi nga niveli bazë ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Diferenca nga placebo ^c (95% CI)	-1,54* (-2,17, -0,92)		-2,07* (-2,79, -1,35)	

¹ Glimepirid 4 mg/ditë;

² Metformina (formulimet me çlirim të menjëhershëm ose të zgjatur) ≥1500 mg/ditë plus doza maksimale e toleruar, e cila duhet të jetë të paktën gjysma e dozës maksimale të një sulfonilureje për të paktën 8 javë para regjistrimit.

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

^a Pacientët e rastësishëm dhe të trajtuar me nivel bazë dhe të paktën 1 matje të efikasitetit pas nivelit bazë.

^b Kolonat 1 dhe 2, HbA1c të analizuar duke e përdorur LOCF (shih shënimin d); kolonat 3 dhe 4, HbA1c të analizuar duke e përdorur LRM (shih fusnotën “e”)

^c Mesatarja e katrorëve më të vegjël e përshtatur për vlerën bazë

^d LOCF: Vrojtimi i fundit (para shpëtimit për subjektet e shpëtuar) është bartur

^e LRM: Analiza e matjeve të përsëritura gjatësore

* P-vlera < 0,0001 kundrejt produkteve mjekësore orale për uljen e glukozës me placebo

Tabela 6. Rezultatet në javën e 24 (LOCF^a) në një studim të kontrolluar me placebo të dapagliflozinës në kombinim me insulinën (vetëm ose me produkte mjekësore orale për uljen e glukozës)

Parametri	Dapagliflozin 10 mg + insulinë ± produktet mjekësore orale për uljen e glukozës ²	Placebo + insulinë ± produktet mjekësore orale për uljen e glukozës ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)		
Niveli bazë (mesatarja)	8,58	8,46
Ndryshimi nga niveli bazë ^c	-0,90	-0,30
Diferenca nga placebo ^c (95% CI)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Pesha e trupit (kg)		
Baza (mesatarja)	94,63	94,21
Ndryshimi nga niveli bazë ^c	-1,67	0,02
Diferenca nga placebo ^c (95% CI)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Doza mesatare ditore e insulinës (IU)¹		
Baza (mesatarja)	77,96	73,96
Ndryshimi nga niveli bazë ^c	-1,16	5,08
Diferenca nga placebo ^c (95% CI)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Subjektet me ulje mesatare ditore të dozës së insulinës prej të paktën 10% (%)	19,7**	11,0

^a LOCF: Vrojtimi i fundit (para ose më datën e titrimit të parë të insulinës, nëse është e nevojshme) i bartur

^b Të gjithë subjektet e randomizuara që e kanë marrë të paktën një dozë të produktit mjekësor gjatë studimit dyfishtë të verbër gjatë periudhës afatshkurtër dyfishtë të verbër

^c Mesatarja katrore më e vogël e përshtatur për vlerën e nivelit bazë dhe praninë e produktit mjekësor oral për uljen e glukozës

* p-vlera < 0,0001 kundrejt placebo + insulinë ± produkti mjekësor oral për uljen e glukozës

** p-vlera < 0,05 kundrejt placebo + insulinë ± produkti mjekësor oral për uljen e glukozës

¹ Titrimi i regjimit të insulinës (duke përfshirë insulinën me veprim të shkurtër, të ndërmjetëm dhe bazë) është lejuar vetëm nëse subjektet i kanë plotësuar kriteret e paracaktuara të FPG.

² Pesëdhjetë përqind e subjekteve kanë qenë në monoterapi me insulinë në nivelin bazë; 50% kanë marrë 1 ose 2 produkte mjekësore nga goja për uljen e glukozës, përveç insulinës: Nga ky grup i fundit, 80% kanë marrë vetëm metforminë, 12% kanë marrë terapi me metforminë plus sulfonilure, ndërsa pjesa tjetër kanë marrë produkte mjekësore orale të tjera për uljen e glukozës.

Në kombinim me metforminën tek pacientët naivë ndaj barit

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Një total prej 1,236 pacientësh naivë ndaj barit me diabet të tipit 2 të kontrolluar në mënyrë joadekuate ($HbA1c \geq 7,5\%$ dhe $\leq 12\%$) kanë marrë pjesë në dy studime të kontrolluara nga aktivet me kohëzgjatje prej 24 javësh për ta vlerësuar efikasitetin dhe sigurinë e dapagliflozinës (5 mg ose 10 mg) në kombinim me metforminën tek pacientët naivë ndaj barit kundrejt terapisë me monokomponentë.

Trajtimi me dapagliflozin 10 mg në kombinim me metforminën (deri në 2000 mg në ditë) ka sjellë përmirësime të konsiderueshme në $HbA1c$ krahasuar me përbërësit individualë (Tabela 7) dhe ka çuar në reduktime më të mëdha të glukozës së plazmës gjatë agjërimit (FPG) (krahasuar me komponentët individualë) dhe peshës trupore (në krahasim me metforminën).

Tabela 7. Rezultatet në javën e 24 (LOCF^a) në një studim të kontrolluar nga aktivi të terapisë së kombinuar të dapagliflozinës dhe metforminës tek pacientët naivë ndaj barit

Parametri	Dapagliflozin 10 mg + metforminë	Dapagliflozin 10 mg	Metforminë
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Niveli bazë (mesatarja)	9,10	9,03	9,03
Ndryshimi nga niveli bazë ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Diferenca nga dapagliflozina ^c	-0,53*		
(95% CI)	(-0,74, -0,32)		
Diferenca nga metformina ^c	-0,54*	-0,01	
(95% CI)	(-0,75, -0,33)	(-0,22, 0,20)	

^a LOCF: vrojtimi i fundit (para shpëtimit për pacientët e shpëtuar) i bartur.

^b Të gjithë pacientët e rastësishëm që e kanë marrë të paktën një dozë të produktit mjekësor të studimit dyfish të verbër gjatë periudhës afatshkurtër dyfish të verbër.

^c Mesatarja e katrorëve më të vegjël e përshtatur për vlerën bazë.

* p-vlera <0,0001.

Terapia e kombinuar me eksenatid me lirim të zgjatur

Në një studim 28-javor, dyfish të verbër, të kontrolluar nga krahasuesi aktiv, kombinimi i dapagliflozinës dhe eksenatidit me lirim të zgjatur (një agonist i receptorit GLP-1) është krahasuar vetëm vetëm dapagliflozinën dhe eksenatidin me lirim të zgjatur vetëm tek subjektet me kontroll joadekuat të glikemisë që kanë marrë vetëm metforminë ($HbA1c \geq 8\%$ dhe $\leq 12\%$). Të gjitha grupet e trajtimit kanë pasur reduktim të $HbA1c$ krahasuar me nivelin fillestar. Trajtimi i kombinuar me dapagliflozin 10 mg dhe grupin e eksenatidit me lirim të zgjatur ka shfaqur reduktime superiore të $HbA1c$ nga niveli fillestar krahasuar me vetëm dapagliflozinën dhe eksenatidin me lirim të zgjatur (Tabela 8).

Tabela 8. Rezultatet e një studimi 28-javor të dapagliflozinës dhe eksenatidit me lirim të zgjatur kundrejt vetëm dapagliflozinës dhe vetëm eksenatidit me lirim të zgjatur, në kombinim me metforminën (qëllimi për t'i trajtuar pacientët)

Parametri	Dapagliflozin 10 mg QD + eksenatid 2 mg me lirim të zgjatur QW	Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW	Eksenatid 2 mg me lirim të zgjatur QW + Placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Niveli bazë (mesatarja)	9,29	9,25	9,26
Ndryshimi nga niveli bazë ^a	-1,98	-1,39	-1,60

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Diferenca mesatar në ndryshim nga niveli bazë midis kombinimit dhe produktit mjekësor të vetëm (95% CI)		-0,59*	-0,38**
		(-0,84, -0,34)	(-0,63, -0,13)
Subjektet (%) që kanë arritur: HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Pesha e trupit (kg)			
Baza (mesatarja)	92,13	90,87	89,12
Ndryshimi nga niveli bazë ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Diferenca mesatar në ndryshim nga niveli bazë midis kombinimit dhe produktit mjekësor të vetëm (95% CI)		-1,33*	-2,00*
		(-2,12, -0,55)	(-2,79, -1,20)

QD=një herë në ditë, QW=një herë në javë, N=numri i pacientëve, CI=intervali i besimit.

^a Mesataret e katrorëve më të vogël të përshtatur (mesataret LS) dhe diferenca (at) e grupit të trajtimit në ndryshimin nga vlerat e nivelit bazë në javën e 28-të modelohen duke e përdorur një model të përzier me masa të përsëritura (MMRM), duke përfshirë trajtimin, rajonin, shtresën bazë të HbA1c (< 9,0% ose ≥ 9,0%), javën dhe trajtimin sipas ndërveprimit javor si faktorë fiks, ndërsa vlerën e nivelit bazë si kovariatë.

* p < 0,001, **p < 0,01.

Vlera P janë të gjitha vlera p të përshtatura për shumëfishim.

Analizat përjashtojnë matjet pas terapisë së shpëtimit dhe pas ndërprerjes së parakohshme të produktit mjekësor të studimit.

Glukoza e plazmës gjatë agjërimit

Trajtimi me dapagliflozin 10 mg si monoterapi ose si shtesë ndaj metforminës, glimepiridit, metforminës dhe sulfoniluresë, sitagliptinës (me ose pa metforminë) ose insulinës ka rezultuar në reduktime statistikisht të rëndësishme në FPG (-1,90 deri në -1,20 mmol/L [-34,2 deri -21,7 mg/dL]) krahasuar me placebo (-0,33 deri në 0,21 mmol/L [-6,0 deri në 3,8 mg/dL]). Ky efekt është vënë re në javën e parë të trajtimit dhe është mbajtur në studimet e zgjatura deri në javën e 104-të.

Terapia e kombinuar e dapagliflozinës 10 mg dhe eksenatidit me lirim të zgjatur ka rezultuar në reduktime dukshëm më të mëdha të FPG në javën e 28-të: -3,66 mmol/L (-65,8 mg/dL), krahasuar me -2,73 mmol/L (-49,2 mg/dL) vetëm për dapagliflozinën (p < 0,001) dhe -2,54 mmol/L (-45,8 mg/dL) vetëm për eksenatidin (p < 0,001).

Në një studim të dedikuar tek pacientët diabetikë me një eGFR ≥ 45 deri < 60 mL/min/1,73 m², trajtimi me dapagliflozin ka demonstruar ulje të FPG në javën e 24-të: -1,19 mmol/L (-21,46 mg/dL) krahasuar me -0,27 mmol/L (-4,87 mg/dL) për placebo (p=0,001).

Glukoza pas ngrënies

Trajtimi me dapagliflozin 10 mg si shtesë për glimepiridin ka rezultuar në reduktime statistikisht të rëndësishme në glukozën dyorëshe pas ngrënies në 24 javë, të cilat janë mbajtur deri në javën e 48-të.

Trajtimi me dapagliflozin 10 mg si shtesë ndaj sitagliptinës (me ose pa metforminë) ka rezultuar në reduktime të glukozës dyorëshe pas ngrënies në 24 javë, të cilat janë mbajtur deri në javën e 48-të.

Terapia e kombinuar e dapagliflozinës 10 mg dhe eksenatidit me lirim të zgjatur ka rezultuar në reduktime të konsiderueshme më të mëdha të glukozës dyorëshe pas ngrënies në javën e 28-të, krahasuar me secilindo produkt mjekësor të vetëm.

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Pesha e trupit

Dapagliflozina 10 mg si shtesë për metforminën, glimepiridin, metforminën dhe një sulfonilure, sitagliptinën (me ose pa metforminë) ose insulinën ka rezultuar në reduktim statistikisht të rëndësishëm të peshës trupore në 24 javë ($p < 0,0001$, tabelat 4 dhe 5). Këto efekte janë mbajtur në studime afatgjata. Në javën e 48-të, diferenca për dapagliflozinën si shtesë ndaj sitagliptinës (me ose pa metforminë) krahasuar me placebo ka qenë -2,22 kg. Në javën 102, diferenca për dapagliflozinën ka qenë -2,14 si shtesë ndaj metforminës krahasuar me placebo dhe -2,88 kg si shtesë ndaj insulinës krahasuar me placebo.

Si terapi shtesë ndaj metforminës në një studim të jo-inferioritetit të kontrolluar nga aktivi, dapagliflozina ka rezultuar në një reduktim statistikisht të rëndësishëm të peshës trupore krahasuar me glipizidin prej -4,65 kg në 52 javë ($p < 0,0001$, tabela 3) që është mbajtur në 104 dhe 208 javë (-5,06 kg dhe -4,38 kg respektivisht).

Kombinimi i dapagliflozinës 10 mg dhe eksenatidit me lirim të zgjatur ka demonstruar reduktime dukshëm më të mëdha të peshës krahasuar me secilin prej produkteve mjekësore të vetme (tabela 8).

Një studim 24-javor në 182 subjekte diabetikë që e kanë përdorur absorbtimetrinë me rentgen me energji të dyfishtë (DXA) për ta vlerësuar përbërjen e trupit, ka treguar reduktime me dapagliflozin 10 mg plus metforminë krahasuar me placebo plus metforminë, përkatësisht, në peshën trupore dhe në masën e yndyrës trupore të matur me DXA e jo humbje të indit të dobët apo lëngjeve. Trajtimi me dapagliflozin plus metforminë ka treguar rënie numerike në indin dhjamor visceral krahasuar me trajtimin me placebo plus metforminë në një nënstudim të imazhit të rezonancës magnetike.

Shtypja e gjakut

Në një analizë të grumbulluar të paracaktuar të 13 studimeve të kontrolluara me placebo, trajtimi me dapagliflozin 10 mg ka rezultuar në një ndryshim të shtypjes sistolike të gjakut nga -3,7 mmHg dhe shtypjes diastolike të gjakut prej -1,8 mmHg kundrejt -0,5 mmHg për shtypjen sistolike të gjakut dhe -0,5 mmHg për shtypjen diastolike të gjakut për grupin placebo në javën e 24-të. Reduktime të ngjashme janë vënë re deri në 104 javë.

Terapia e kombinuar e dapagliflozinës 10 mg dhe eksenatidit me lirim të zgjatur ka rezultuar në një reduktim dukshëm më të madh të shtypjes sistolike të gjakut në javën e 28 (-4,3 mmHg) krahasuar me vetëm dapagliflozinën (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) dhe vetëm eksenatidin me lirim të zgjatur (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

Në dy studime 12-javore, të kontrolluara me placebo, një total prej 1,062 pacientësh me diabet të tipit 2 dhe hipertension të kontrolluar në mënyrë joadekuate (pavarësisht trajtimit të qëndrueshëm para-ekzistues me ndonjë ACE-I ose ARB në një studim dhe ndonjë ACE-I ose ARB plus një shtesë trajtimi antihipertensiv në një studim tjetër) janë trajtuar me dapagliflozin 10 mg ose placebo. Në javën e 12-të, për të dyja studimet, dapagliflozina 10 mg plus trajtimi i zakonshëm antidiabetik ka siguruar përmirësim të HbA1c dhe e ka ulur shtypjen sistolike të gjakut të korrigjuar me placebo mesatarisht me 3,1 dhe 4,3 mmHg respektivisht.

Në një studim të dedikuar tek pacientët diabetikë me një $eGFR \geq 45$ deri < 60 mL/min/1,73 m², trajtimi me dapagliflozin ka treguar ulje të shtypjes sistolike të gjakut në pozitë të ulur në javën e 24-të: -4,8 mmHg krahasuar me -1,7 mmHg për placebo ($p < 0,05$).

Kontrolli i glikemisë tek pacientët me dëmtim të moderuar të veshkave CKD 3A ($eGFR \geq 45$ deri < 60 mL/min/1,73 m²)

Efikasiteti i dapagliflozinës është vlerësuar në një studim të dedikuar tek pacientët diabetikë me një $eGFR \geq 45$ deri < 60 mL/min/1,73 m² të cilët kanë pasur kontroll joadekuat të glikemisë në kujdesin e zakonshëm. Trajtimi me dapagliflozin ka rezultuar në ulje të HbA1c dhe peshës trupore krahasuar me

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

placebo (tabela 9).

Tabela 9. Rezultatet në javën e 24-të të një studimi të kontrolluar me placebo të dapagliflozinës tek pacientët diabetikë me një eGFR ≥ 45 deri < 60 mL/min/1,73 m²

	Dapagliflozin 10 mg ^a	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Niveli bazë (mesatarja)	8,35	8,03
Ndryshimi nga niveli bazë ^b	-0,37	-0,03
Diferenca nga placebo ^b	-0,34*	
(95% CI)	(-0,53, -0,15)	
Pesha e trupit (kg)		
Baza (mesatarja)	92,51	88,30
Përqindja e ndryshimit nga niveli bazë ^c	-3,42	-2,02
Diferenca në ndryshim në përqindje nga placebo ^c	-1,43*	
(95% CI)	(-2,15, -0,69)	

^a Metformina ose metformina hidroklorur kanë qenë pjesë e kujdesit të zakonshëm në 69,4% të pacientëve për grupet e dapagliflozinës dhe 64,0% për grupet e placebo.

^b Mesatarja e katrorëve më të vegjël të përshtatur për vlerën bazë

^c Rrjedh nga mesatarja e katrorëve më të vegjël të përshtatur për vlerën bazë

* p<0,001

Pacientët me HbA1c të nivelit bazë $\geq 9\%$

Në një analizë të parapërcaktuar të subjekteve me HbA1c të nivelit bazë $\geq 9,0\%$, trajtimi me dapagliflozin 10 mg ka rezultuar në reduktime statistikisht të rëndësishme të HbA1c në javën e 24-të si monoterapi (ndryshimi mesatar i përshtatur nga niveli bazë: -2,04% për dapagliflozinën 10 mg dhe 0,19% për placebo) dhe si shtesë ndaj metforminës (ndryshimi mesatar i përshtatur nga niveli bazë: -1,32% për dapagliflozinën dhe -0,53% për placebo).

Rezultatet kardiovaskulare dhe renale

Efkti i dapagliflozinës në ngjarjet kardiovaskulare (DECLARE) ka qenë një studim klinik ndërkombëtar, shumëqendror, i randomizuar, dyfish i verbër dhe i kontrolluar me placebo që është bërë për ta përcaktuar efektin e dapagliflozinës krahasuar me placebo në rezultatet kardiovaskulare kur i shtohet terapisë aktuale. Të gjithë pacientët kanë pasur diabet mellitus të tipit 2 dhe të paktën dy faktorë shtesë të rrezikut kardiovaskular (mosha ≥ 55 vjeç tek burrat ose ≥ 60 vjeç tek gratë dhe një ose më shumë dislipidemi, hipertension ose përdorim aktual të duhanit) ose sëmundje kardiovaskulare të konstatuar.

Nga 17,160 pacientë të rastësishëm, 6,974 (40,6%) kanë pasur sëmundje kardiovaskulare dhe 10,186 (59,4%) nuk kanë pasur sëmundje kardiovaskulare. 8,582 pacientë janë përzgjedhur sipas rastit për dapagliflozin 10 mg dhe 8,578 për placebo dhe janë përcjellë për një mesatare prej 4,2 vitesh.

Mosha mesatare e popullsisë së studimit ka qenë 63,9 vjeç, ndërsa 37,4% kanë qenë femra. Në total, 22,4% kanë pasur diabet për ≤ 5 vjet, kohëzgjatja mesatare e diabetit ka qenë 11,9 vjet. Mesatarja e HbA1c ka qenë 8,3%, ndërsa BMI mesatare ka qenë 32,1 kg/m².

Në nivelin bazë, 10,0% e pacientëve kanë pasur histori të dështimit të zemrës. Mesatarja eGFR ka qenë 85,2 mL/min/1,73 m², 7,4% e pacientëve kanë pasur eGFR < 60 mL/min/1,73 m², dhe 30,3% e pacientëve kanë pasur mikroalbuminuri ose makroalbuminuri (UACR ≥ 30 deri ≤ 300 mg/g ose > 300 mg/g respektivisht).

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Shumica e pacientëve (98%) kanë përdorur një ose më shumë produkte mjekësore diabetike në fillim, duke përfshirë metforminën (82%), insulinën (41%) dhe sulfonilurenë (43%).

Pikat fundore primare kanë qenë koha deri në ngjarjen e parë të përbërjes së vdekjes kardiovaskulare, infarkt të miokardit ose goditjes ishemike (MACE) dhe koha deri në ngjarjen e parë të përbërjes së hospitalizimit për dështim të zemrës ose vdekje kardiovaskulare. Pikat fundore dytësore kanë qenë një pikë fundore renale e përbërë dhe vdekshmëria nga të gjitha shkaqet.

Ngjarjet e mëdha negative kardiovaskulare

Dapagliflozina 10 mg ka demonstruar jo-inferioritet kundrejt placebo për përbërjen e vdekjes kardiovaskulare, infarkt të miokardit ose goditjes ishemike ($p < 0,001$ e njëanshme).

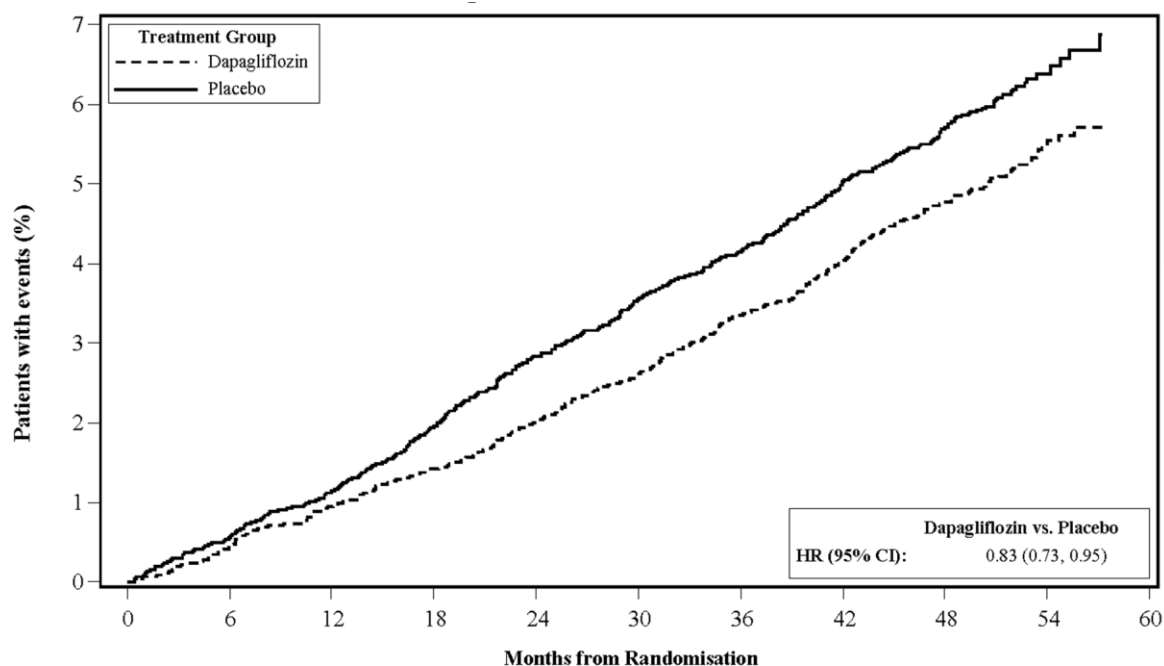
Insuficienca e zemrës apo vdekja kardiovaskulare

Dapagliflozin 10 mg ka treguar epërsi kundrejt placebo në parandalimin e përbërjes së hospitalizimit për insuficiencë të zemrës apo vdekje kardiovaskulare (figura 1). Dallimi në efektin e trajtimit është nxitur nga hospitalizimi për insuficiencë të zemrës, pa ndonjë diferencë në vdekjen kardiovaskulare (figura 2).

Dobia e trajtimit me dapagliflozin kundrejt trajtimit me placebo është vënë re si tek pacientët me dhe pa sëmundje kardiovaskulare të përcaktuar, me dhe pa insuficiencë të zemrës në nivelin bazë, dhe ka qenë konsistente në të gjitha nëngrupet kryesore, duke përfshirë moshën, gjininë, funksionin renal (eGFR) dhe rajonin.

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Figura 1: Koha deri në paraqitjen e parë të hospitalizimit për insuficiencë të zemrës apo vdekje kardiovaskulare



Patients at risk

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

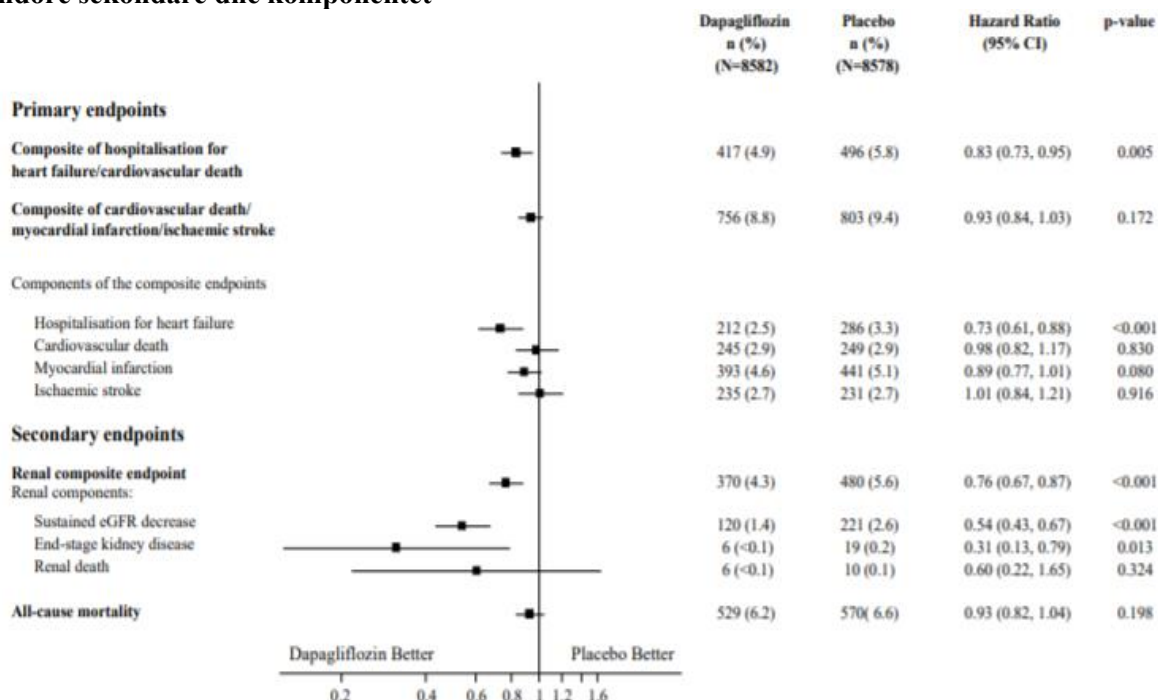
Pacientët në rrezik është numri i pacientëve në rrezik në fillim të periudhës.

HR=Raporti i rrezikut CI=Intervali i besimit.

Rezultatet në pikat fundore primare dhe sekondare janë paraqitur në figurën 2. Superioriteti i dapagliflozinës ndaj placebo nuk është demonstruar për MACE ($p=0,172$). Prandaj, pika fundore të përbëra nga veshkat dhe vdekshmëria nga të gjitha shkaqet nuk janë testuar si pjesë e procedurës së testimit konfirmues.

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Figura 2: Efektet e trajtimit për pikat fundore të përbëra primare dhe përbërësit e tyre, pikat fundore sekondare dhe komponentët



Pika fundore e përbërë renale përkufizohet si: e konfirmuar e qëndrueshme $\geq 40\%$, ulje e eGFR në eGFR $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ dhe/ose sëmundje e veshkave në fazën përfundimtare (dializë ≥ 90 ditë ose transplantim i veshkave, eGFR e konfirmuar e qëndrueshme $< 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) dhe/ose vdekje renale apo kardiovaskulare.

Vlerat P janë të dyanshme. Vlerat P për pikat fundore dytësore dhe për komponentët e vetëm janë nominale. Koha deri në ngjarjen e parë është analizuar në një model të rreziqeve proporcionale të Cox. Numri i ngjarjeve të para për komponentët e vetëm është numri aktual i ngjarjeve të para për secilin komponent dhe nuk i shtohet numrit të ngjarjeve në pikën fundore të përbërë.

Ci = intervali i besimit.

Nefropatia

Dapagliflozin e ka zvogëluar incidencën e ngjarjeve të përbërjes së uljes së konfirmuar të qëndrueshme të eGFR, sëmundjes së veshkave në fazën përfundimtare dhe vdekjes renale apo kardiovaskulare. Dallimi midis grupeve është nxitur nga reduktimet në ngjarjet e komponentëve renalë; ulja e qëndrueshme eGFR, sëmundja e veshkave në fazën e fundit dhe vdekja renale (figura 2).

Raporti i rrezikut (HR) për kohën deri te nefropatia (ulja e qëndrueshme eGFR, sëmundja e veshkave në fazën e fundit dhe vdekja renale) ka qenë 0,53 (95% CI 0,43, 0,66) për dapagliflozinën kundrejt placebo-s.

Përveç kësaj, dapagliflozina e ka reduktuar shfaqjen e re të albuminurisë së qëndrueshme (HR 0,79 [95% CI 0,72, 0,87]) dhe ka çuar në regresion më të madh të makroalbuminurisë (HR 1,82 [95% CI 1,51, 2,20]) krahasuar me placebo-n.

Insuficiencia e zemrës

Studimi DAPA-HF: Dështimi i zemrës me fraksion të reduktuar të ejeksionit (LVEF $\leq 40\%$)

Dapagliflozin dhe parandalimi i rezultateve të padëshiruara në dështim të zemrës (DAPA-HF) ka qenë një studim ndërkombëtar, multicentral, i randomizuar, dyfish i verbër, i kontrolluar nga placebo tek pacientët me insuficiencë të zemrës (New York Heart Association [NYHA] klasa funksionale II-IV) me fraksioni i reduktuar i ejeksionit (fraksioni i nxjerrjes së ventrikulit të majtë [LVEF] $\leq 40\%$) për të

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

përcaktuar efektin e dapagliflozinës në krahasim me placebo, kur i shtohet standardit bazë të terapisë së kujdesit, në incidencën e vdekjes kardiovaskulare dhe përkeqësimit të insuficiencës të zemrës.

Nga 4,744 pacientë, 2,373 janë randomizuar në dapagliflozin 10 mg dhe 2,371 në placebo, ndërsa janë përcjellë për një mesatare prej 18 muajsh. Moshë mesatare e popullsisë së studimit ka qenë 66 vjeç, 77% kanë qenë meshkuj.

Në fillim, 67,5% e pacientëve janë klasifikuar si NYHA, klasa II, 31,6% klasa III dhe 0,9% klasa IV; LVEF mesatare ka qenë 32%, 56% e insuficiencës të zemrës kanë qenë ishemike, 36% kanë qenë jo ishemike dhe 8% kanë qenë me etiologji të panjohur. Në secilin grup të trajtimit, 42% e pacientëve kanë pasur histori të diabetit mellitus të tipit 2 dhe një shtesë prej 3% e pacientëve në secilin grup janë klasifikuar si me diabet mellitus të tipit 2 duke u bazuar në një HbA1c $\geq 6,5\%$ si në regjistrim, ashtu edhe në randomizim. Pacientët kanë qenë në standard të terapisë së kujdesit; 94% e pacientëve janë trajtuar me ACE-I, ARB ose frenues të receptorit të angiotenzinës-neprilizinës (ARNI, 11%), 96% me betablokues, 71% me antagonist të receptorit mineralokortikoid (MRA), 93% me diuretik dhe 26% e kanë pasur një pajisje të implantueshme (me funksion defibrilator).

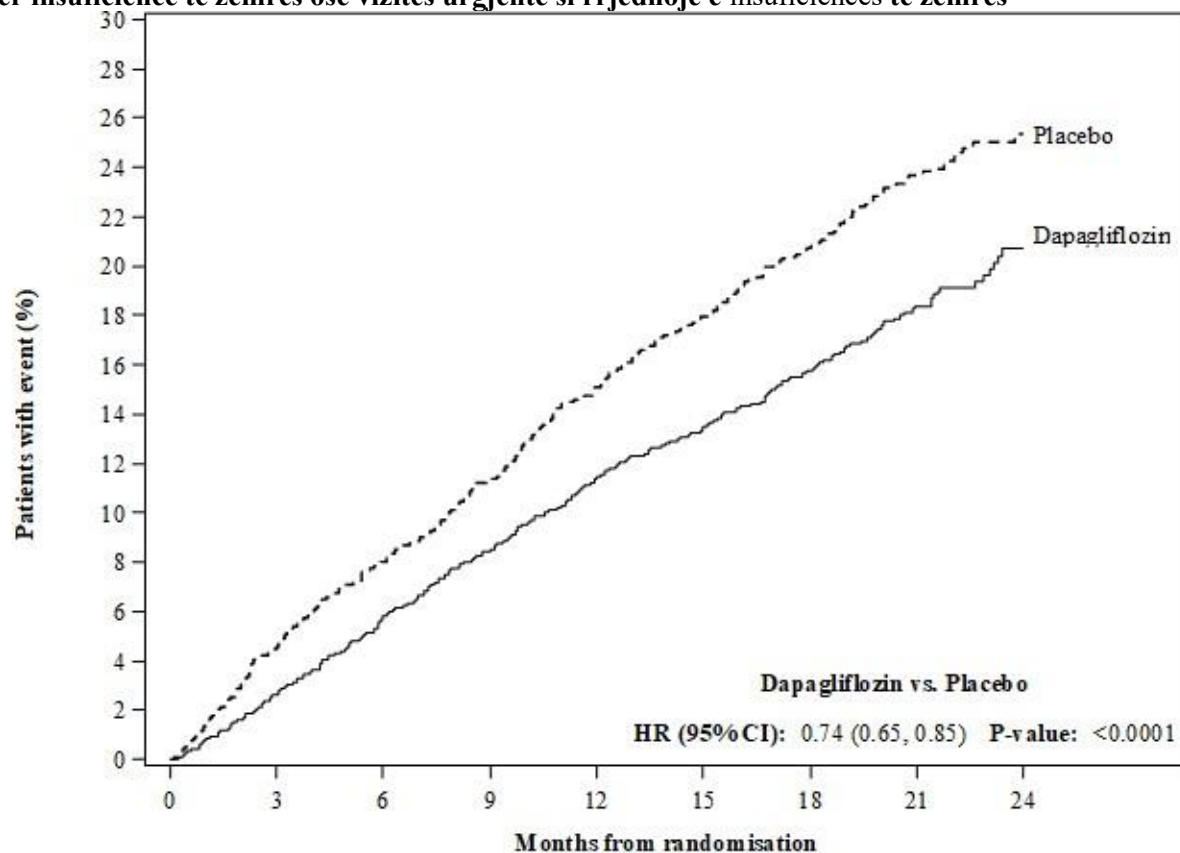
Pacientët me $\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ në momentin e regjistrimit janë përfshirë në studim. EGFR mesatare ka qenë $66 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ 41% e pacientëve kanë pasur $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ dhe 15% kanë pasur $\text{eGFR} < 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

Vdekja kardiovaskulare dhe përkeqësimi i insuficiencës të zemrës

Dapagliflozin ka qenë superiore ndaj placebo në parandalimin e pikës fundore të përbërë parësore të vdekjes kardiovaskulare, hospitalizimit për insuficiencë të zemrës ose vizitës urgjente si rrjedhojë e insuficiencës të zemrës (HR 0,74 [95% CI 0,65, 0,85], $p < 0,0001$). Efekti është vënë re herët dhe është mbajtur gjatë tërë kohëzgjatjes së studimit (figura 3).

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Figura 3: Koha deri në shfaqjen e parë të përbërjes së vdekjes kardiovaskulare, hospitalizimit për insuficiencë të zemrës ose vizitës urgjente si rrjedhojë e insuficiencës të zemrës



Patients at risk

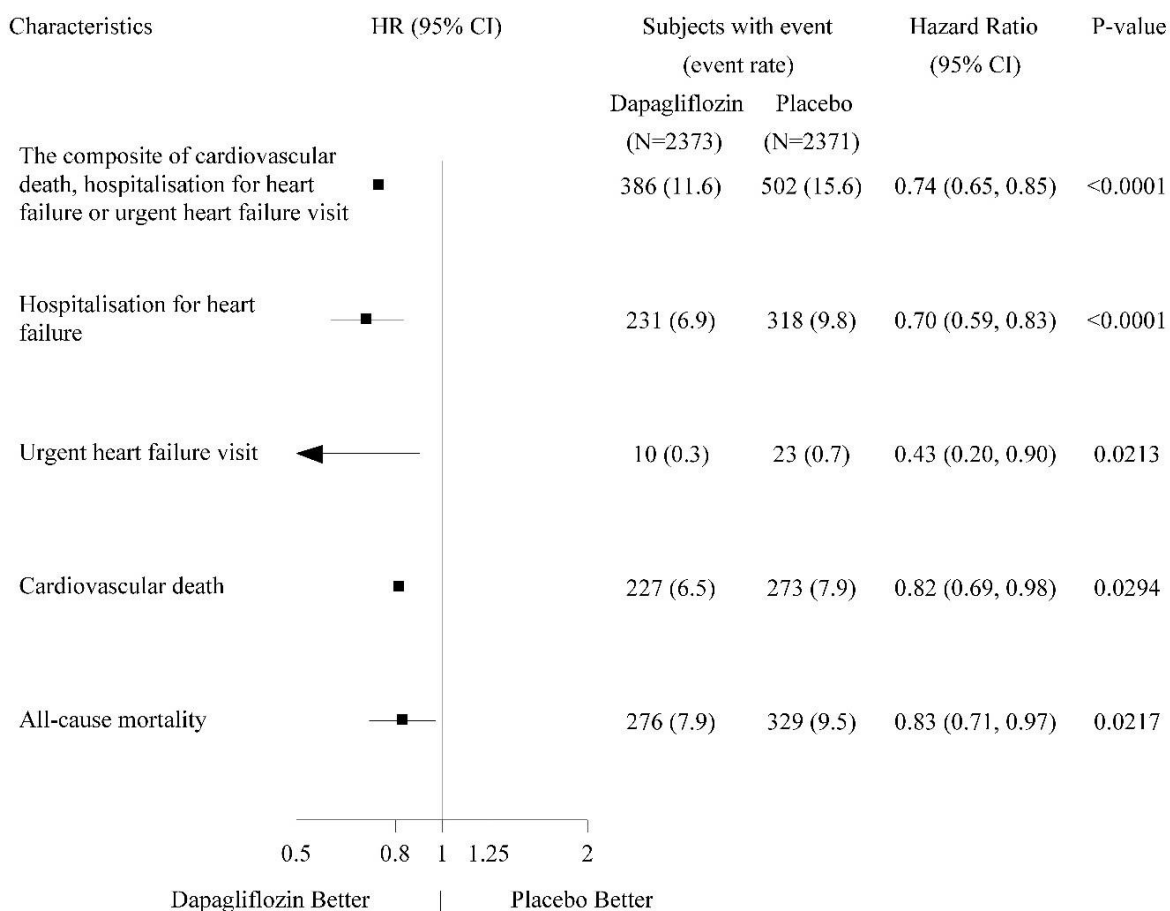
Dapagliflozin:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Vizita urgjente si rrjedhojë e insuficiencës të zemrës është përkufizuar si vlerësim urgjent, i paplanifikuar nga ndonjë mjek, p.sh. në ndonjë repart të emergjencës, dhe që kërkon trajtim për përkeqësimin e insuficiencës të zemrës (tjetër përveç ndonjë rritjeje të diuretikëve oralë). Pacientët në rrezik është numri i pacientëve në rrezik në fillim të periudhës.

Të tre komponentët e pikës fundore të përbërë primare kanë kontribuar individualisht në efektin e trajtimit (figura 4). Ka pasur disa vizita urgjente si rrjedhojë e insuficiencës të zemrës.

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Figura 4: Efektet e trajtimit për pikën fundore të përbërë primare, përbërësit e tij dhe vdekshmëria nga të gjitha shkaqet



Vizita urgjente si rrjedhojë e insuficiencës të zemrës është përkufizuar si vlerësim urgjent, i paplanifikuar nga ndonjë mjek, p.sh. në ndonjë repart të emergjencës, dhe që kërkon trajtim për përkeqësimin e insuficiencës të zemrës (tjetër përveç ndonjë rritjeje të diuretikëve oralë). Numri i ngjarjeve të para për komponentët e vetëm është numri aktual i ngjarjeve të para për secilin komponent dhe nuk i shtohet numrit të ngjarjeve në pikën fundore të përbërë. Normat e ngjarjeve janë paraqitur si numri i subjekteve me ngjarje për 100 vite të përcjelljes për pacient. Vlerat P për komponentët e vetëm dhe vdekshmërinë nga të gjitha shkaqet janë nominale.

Dapagliflozin gjithashtu e ka ulur numrin total të ngjarjeve të hospitalizimeve për insuficiencë të zemrës (të parë dhe të përsëritur) dhe vdekje kardiovaskulare; kanë qenë 567 ngjarje në grupin e dapagliflozinës kundrejt 742 ngjarjeve në grupin placebo (raporti i normës 0,75 [95% CI 0,65, 0,88]; $p=0,0002$).

Dobitë e trajtimit me dapagliflozin janë vënë re tek pacientët me insuficiencë kardiake si me diabet mellitus të tipit 2, ashtu edhe pa diabet. Dapagliflozin e ka ulur pikën fundore të përbërë parësore të incidencës së vdekjes kardiovaskulare dhe përkeqësimit të insuficiencës të zemrës me një HR prej 0,75 (95% CI 0,63, 0,90) tek pacientët me diabet dhe 0,73 (95% CI 0,60, 0,88) tek pacientët pa diabet.

Dobitë e trajtimit me dapagliflozin kundrejt placebo në pikën fundore parësore kanë qenë gjithashtu të qëndrueshme në nëngrupet e tjera kryesore, duke përfshirë terapinë e njëkohshme për insuficiencë të zemrës, funksionin renal (eGFR), moshën, gjininë dhe rajonin.

Rezultatet e raportuara nga pacientët - simptomat e insuficiencës të zemrës

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Efekti i trajtimit të dapagliflozinës në simptomat e insuficiencës të zemrës është vlerësuar nga Rezultati i Simptomave Totale të Pyetësorit të Kardiomiopatisë në Kansas City (KCCQ-TSS), i cili e përcakton sasinë e shpeshtësisë dhe ashpërsisë së simptomave të insuficiencës të zemrës, duke përfshirë lodhjen, edemën periferike, dispnenë dhe ortopnenë. Rezultati varion nga 0 në 100, kur rezultatet më të larta e paraqesin gjendjen shëndetësore më të mirë.

Trajtimi me dapagliflozin ka rezultuar në një dobi statistikisht dhe klinikisht domethënëse ndaj placebo tek simptomat e insuficiencës të zemrës, të matur sipas ndryshimit nga niveli bazë në muajin 8 në KCCQ-TSS, (Raporti Win 1,18 [95% CI 1,11, 1,26]; $p < 0,0001$). Si shpeshtësia e simptomave, ashtu edhe ngarkesa e simptomave kanë kontribuar në rezultate. Dobia është parë edhe në përmirësimin e simptomave të insuficiencës të zemrës, edhe në parandalimin e përkeqësimit të simptomave të insuficiencës të zemrës.

Në analizat e reaguesve, përqindja e pacientëve me përmirësim klinik domethënës në KCCQ-TSS nga niveli bazë në 8 muaj, e përcaktuar si 5 pikë apo më shumë, ka qenë më e lartë për grupin e trajtimit me dapagliflozin krahasuar me atë me placebo. Përqindja e pacientëve me përkeqësim klinikisht domethënës, e përcaktuar si 5 pikë apo më shumë, ka qenë më e ulët për grupin e trajtimit me dapagliflozin krahasuar me atë me placebo. Dobitë e vërejtura me dapagliflozin kanë mbetur gjatë aplikimit të prerjeve më konservative për ndryshim klinik më të madh dhe domethënës (tabela 10).

Tabela 10. Numri dhe përqindja e pacientëve me përmirësim dhe përkeqësim klinik domethënës në KCCQ-TSS në 8 muaj

Ndryshimi nga niveli bazë në 8 muaj:	Dapagliflozin 10 mg N^a=2086	Placebo N^a=2062		
<i>Përmirësimi</i>	N (%) e përmirësuar^b	N (%) e përmirësuar^b	Raporti i gjasave^c (95% CI)	p-vlera^f
≥ 5 pikë	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06, 1,22)	0,0002
≥ 10 pikë	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05, 1,22)	0,0018
≥ 15 pikë	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01, 1,19)	0,0300
<i>Përkeqësimi</i>	N (%) e përkeqësuar^d	N (%) e përkeqësuar^d	Raporti i gjasave^e (95% CI)	p-vlera^f
≥ 5 pikë	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78, 0,89)	<0,0001
≥ 10 pikë	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79, 0,92)	<0,0001

^a Numri i pacientëve me KCCQ-TSS të vërejtur apo që kanë vdekur para 8 muajsh.

^b Numri i pacientëve që kanë pasur një përmirësim të vërejtur prej të paktën 5, 10 ose 15 pikësh nga niveli bazë. Pacientët që kanë vdekur para pikës kohore të caktuar janë llogaritur si të papërmirësuar.

^c Për përmirësim, një raport gjasash > 1 e favorizon dapagliflozinën 10 mg.

^d Numri i pacientëve që kanë pasur përkeqësim të vërejtur prej të paktën 5 ose 10 pikësh nga niveli bazë. Pacientët që kanë vdekur para pikës së caktuar kohore llogariten si të përkeqësuar.

^e Për përkeqësim, një raport i gjasave < 1 e favorizon dapagliflozinën 10 mg.

^f Vlerat P janë nominale.

Nefropatia

Kanë qenë disa ngjarje të pikës fundore të përbërë të veshkave (ulje e konfirmuar e qëndrueshme ≥ 50% eGFR, ESKD ose vdekja renale); incidenca ka qenë 1,2% në grupin e dapagliflozinës dhe 1,6%

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

në grupin e placebo.

Studimi DELIVER: Dështimi i zemrës me fraksion të ejeksionit të ventrikulit të majtë > 40%

Vlerësimi i dapagliflozinës për ta përmirësuar jetën e pacientëve me dështim të zemrës së fraksionit të prezervuar të ejeksionit (DELIVER) ka qenë një studim ndërkombëtar, shumëqendror, i rastësishëm, dyfish i verbër, i kontrolluar me placebo tek pacientët e moshës ≥ 40 vjeç me dështim të zemrës (Klasa II-IV e NYHA) me LVEF $> 40\%$ dhe dëshmi të sëmundjes strukturore të zemrës, për ta përcaktuar efektin e dapagliflozinës në krahasim me placebo në incidencën e vdekjes kardiovaskulare dhe përkeqësimit të dështimit të zemrës.

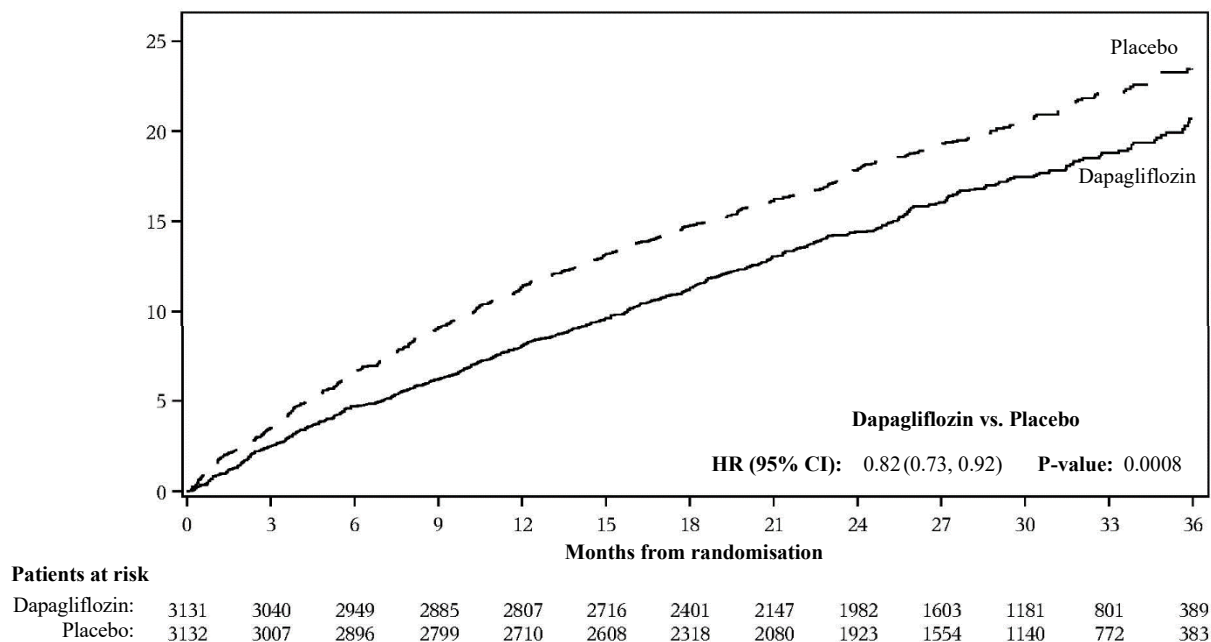
Nga 6,263 pacientë, 3,131 janë randomizuar në dapagliflozin 10 mg dhe 3,132 në placebo dhe janë përcjellë për një mesatare prej 28 muajsh. Studimi ka përfshirë 654 (10%) pacientë me dështim subakut të zemrës (të përcaktuar si të rastësishëm gjatë shtrimit në spital për dështim të zemrës ose brenda 30 ditëve pas daljes nga spitali). Moshë mesatare e popullsisë së studimit ka qenë 72 vjeç, ndërsa 56% kanë qenë meshkuj.

Në fillim, 75% e pacientëve janë klasifikuar si klasa II, 24% si klasa III dhe 0.3% si klasa IV e e NYHA. LVEF mesatare ka qenë 54%, 34% e pacientëve kanë qenë LVEF $\leq 49\%$, 36% kanë qenë LVEF 50-59% dhe 30% kanë qenë LVEF $\geq 60\%$. Në çdo grup të trajtimit, 45% kanë pasur histori të diabetit mellitus të tipit 2. Terapia bazë ka përfshirë ACEi/ARB/ARNI (77%), beta-blokues (83%) diuretikë (98%) dhe MRA (43%).

eGFR mesatare ka qenë 61 mL/min/1.73 m², 49% e pacientëve kanë pasur eGFR < 60 mL/min/1.73 m², 23% kanë pasur eGFR < 45 mL/min/1.73 m², dhe 3% kanë pasur eGFR < 30 mL/min/1.73 m².

Dapagliflozina ka qenë superiore ndaj placebo në reduktimin e incidencës së pikës fundore të përbërë parësore të vdekjes kardiovaskulare, shtrimit në spital për dështim të zemrës ose vizitës urgjente si rrjedhojë e dështimit të zemrës (HR 0,82 [95% CI 0,73, 0,92]; p=0,0008) (Figura 5).

Figura 5: Koha deri në shfaqjen e parë të përbërjes së vdekjes kardiovaskulare, hospitalizimit për dështim të zemrës ose vizitës urgjente si rrjedhojë e dështimit të zemrës



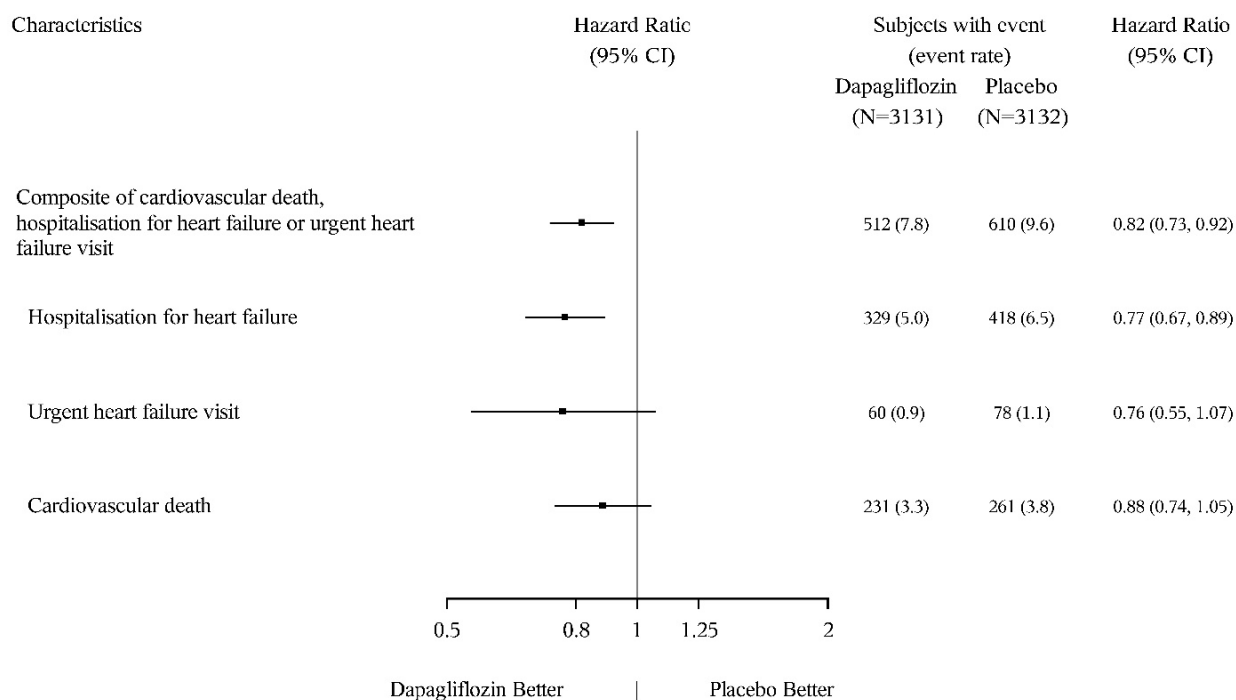
Vizita urgjente si rrjedhojë e dështimit të zemrës është përkufizuar si vlerësim urgjent, i paplanifikuar nga ndonjë mjek, p.sh. në ndonjë repart të emergjencës, dhe që kërkon trajtim për përkeqësimin e dështimit të zemrës (tjetër përveç ndonjë rritjeje të diuretikëve oral).

Pacientët në rrezik nënkuptojnë numrin e pacientëve në rrezik në fillim të periudhës.

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Figura 6 paraqet kontributin e tre komponentëve të pikës fundore të përbërë parësore në efektin e trajtimit.

Figura 6: Efektet e trajtimit për pikën fundore të përbërë parësore dhe përbërësit e saj



Vizita urgjente si rrjedhojë e dështimit të zemrës është përkufizuar si vlerësim urgjent, i paplanifikuar nga ndonjë mjek, p.sh. në ndonjë repart të emergjencës, dhe që kërkon trajtim për përqekësimin e dështimit të zemrës (tjetër përveç ndonjë rritjeje të diuretikëve oralë).

Numri i ngjarjeve të para për komponentët e vetëm është numri aktual i ngjarjeve të para për secilin komponent dhe nuk i shtohet numrit të ngjarjeve në pikën fundore të përbërë.

Normat e ngjarjeve janë paraqitur si numri i subjekteve me ngjarje për 100 vite të pacientëve të përcjelljes.

Vdekja kardiovaskulare, e paraqitur këtu si komponent i pikës fundore parësore, është testuar gjithashtu nën kontrollin formal të gabimit të tipit 1 si një pikë fundore dytësore.

Dapagliflozina ka qenë superiore ndaj placebo në reduktimin e numrit total të ngjarjeve të dështimit të zemrës (të përcaktuara si shtrimi i parë dhe i përsëritur në spital për dështim të zemrës ose vizitat urgjente të dështimit të zemrës) dhe vdekjes kardiovaskulare; ka pasur 815 ngjarje në grupin e dapagliflozinës kundrejt 1057 ngjarjeve në grupin placebo (raporti i normës 0,77 [95% CI 0,67, 0,89]; $p=0,0003$).

Dobitë nga trajtimi me dapagliflozin kundruall trajtimit me placebo në pikën fundore parësore janë vënë re në nëngrupet e pacientëve me LVEF $\leq 49\%$, $50-59\%$ dhe $\geq 60\%$. Efektet kanë qenë konsistente edhe nëpër nëngrupet e tjera kryesore të kategorizuara sipas p.sh. moshës, gjinisë, klasës NYHA, nivelit të NT-proBNP, statusit subakut dhe statusit të diabetit mellitus të tipit 2.

Rezultatet e raportuara nga pacientët - simptomat e dështimit të zemrës

Trajtimi me dapagliflozin ka rezultuar në një dobi statistikisht domethënëse ndaj trajtimit me placebo tek simptomat e dështimit të zemrës, të matur sipas ndryshimit nga niveli bazë në muajin 8 në KCCQ-TS, (Raporti Win 1,11 [95% CI 1,03, 1,21]; $p=0,0086$). Si shpeshësia e simptomave, ashtu edhe ngarkesa e simptomave kanë kontribuar në rezultate.

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Në analizat e reagimeve, përqindja e pacientëve që kanë përjetuar përkeqësim të moderuar (≥ 5 pikë) ose të madh (≥ 14 pikë) në KCCQ-TSS nga fillimi në 8 muaj ka qenë më e ulët në grupin e trajtimit me dapagliflozin; 24,1% e pacientëve në dapagliflozin kundrejt 29,1% në placebo kanë përjetuar përkeqësim të moderuar (raporti i gjasave 0,78 [95% CI 0,64, 0,95]) dhe 13,5% e pacientëve në dapagliflozin kundrejt 18,4% në placebo kanë përjetuar përkeqësim të madh (raporti i gjasave 0,70 [95% CI 0,55, 0,88]). Përqindja e pacientëve me një përmirësim të vogël deri në mesatar (≥ 13 pikë) ose përmirësim të madh (≥ 17 pikë) nuk ka ndryshuar midis grupeve të trajtimit.

Dështimi i zemrës gjatë studimeve DAPA-HF dhe DELIVER

Në një analizë të bashkuar të DAPA-HF dhe DELIVER, HR për dapagliflozinën kundrejt placebo në pikën fundore të përbërë të vdekjes kardiovaskulare, shtrimit në spital për dështim të zemrës ose vizitës urgjente për shkak të dështimit të zemrës ka qenë 0,78 (95% CI 0,72, 0,85), $p < 0,0001$. Efekti i trajtimit ka qenë konsistent në tërë gamën e LVEF, pa zbutje të efektit nga LVEF.

Në një analizë të grupuar të nivelit të subjektivitetit të paracaktuar të studimeve DAPA-HF dhe DELIVER, dapagliflozina, krahasuar me placebo, e ka ulur rrezikun nga vdekja kardiovaskulare (HR 0,85 [95% CI 0,75, 0,96], $p=0,0115$). Të dyja studimet i kanë kontribuar efektit.

Sëmundja kronike e veshkave

Studimi për ta vlerësuar efektin e Dapagliflozin tek rezultatet renale dhe vdekshmërinë kardiovaskulare tek pacientët me sëmundje kronike të veshkave (DAPA-CKD) ka qenë një studim ndërkombëtar, shumëqendror, i randomizuar, dyfish i verbër, i kontrolluar me placebo tek pacientët me sëmundje kronike të veshkave (SKK) me eGFR ≥ 25 deri ≤ 75 mL/min/1,73 m² dhe albuminuri (UACR ≥ 200 dhe ≤ 5000 mg/g), për ta përcaktuar efektin e dapagliflozinës në krahasim me placebo, kur i shtohet standardit bazë të terapisë së kujdesit, në incidencën e pikës fundore të përbërë prej $\geq 50\%$ rënie të qëndrueshme në eGFR, sëmundje të veshkave në fazë fundore (ESKD) (e përcaktuar si eGFR e qëndrueshme < 15 mL/min/1,73 m², trajtimi kronik i dializës ose marrja e transplantit të veshkave), vdekje kardiovaskulare ose renale.

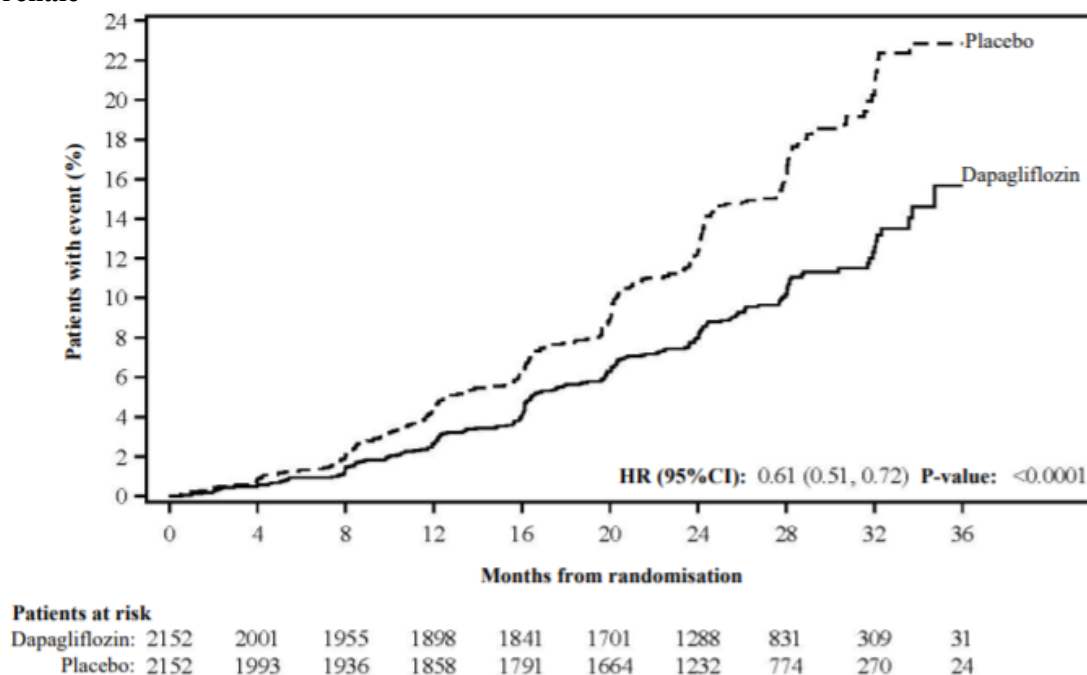
Nga 4,304 pacientë, 2,152 janë randomizuar në dapagliflozin 10 mg dhe 2,152 në placebo dhe janë përcjellë për një mesatare prej 28,5 muajsh. Trajtimi është vazhduar nëse eGFR ka rënë në nivele nën 25 mL/min/1,73 m² gjatë studimit dhe ka mundur të vazhdohet në rastet kur ka qenë e nevojshme dializa.

Mosha mesatare e popullsisë së studimit ka qenë 61,8 vjeç, 66,9% kanë qenë meshkuj. Në nivelin bazë, eGFR mesatare ka qenë 43,1 mL/min/1,73 m² dhe UACR mesatare ka qenë 949,3 mg/g, 44,1% e pacientëve kanë pasur eGFR 30 deri < 45 mL/min/1,73 m² dhe 14,5% kanë pasur eGFR < 30 mL/min/1,73 m², 67,5% e pacientëve kanë pasur diabet mellitus të tipit 2. Pacientët kanë qenë në terapi standarde të kujdesit (SOC); 97,0% e pacientëve janë trajtuar me një frenues të enzimës konvertuese të angiotenzinës (ACEi) ose bllokues të receptorit të angiotenzinës (ARB).

Studimi është ndërpreur herët për efikasitet para analizës së planifikuar duke u bazuar në një rekomandim nga Komiteti i pavarur i Monitorimit të të Dhënave. Dapagliflozin ka qenë superiore ndaj placebo në parandalimin e pikës fundore të përbërë primare prej $\geq 50\%$ të rënies së qëndrueshme të eGFR, duke arritur në fazën e fundit të sëmundjes së veshkave, vdekjes kardiovaskulare ose renale. Bazuar në grafikun e Kaplan-Meier për kohën deri në shfaqjen e parë të pikës fundore të përbërë parësore, efekti i trajtimit ka qenë i dukshëm duke filluar në 4 muaj dhe është mbajtur deri në fund të studimit (figura 7).

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Figura 7: Koha deri në shfaqjen e parë të pikës fundore të përbërë parësore, $\geq 50\%$ rënie e qëndrueshme në eGFR, sëmundje e veshkave në fazën përfundimtare, vdekje kardiovaskulare ose renale

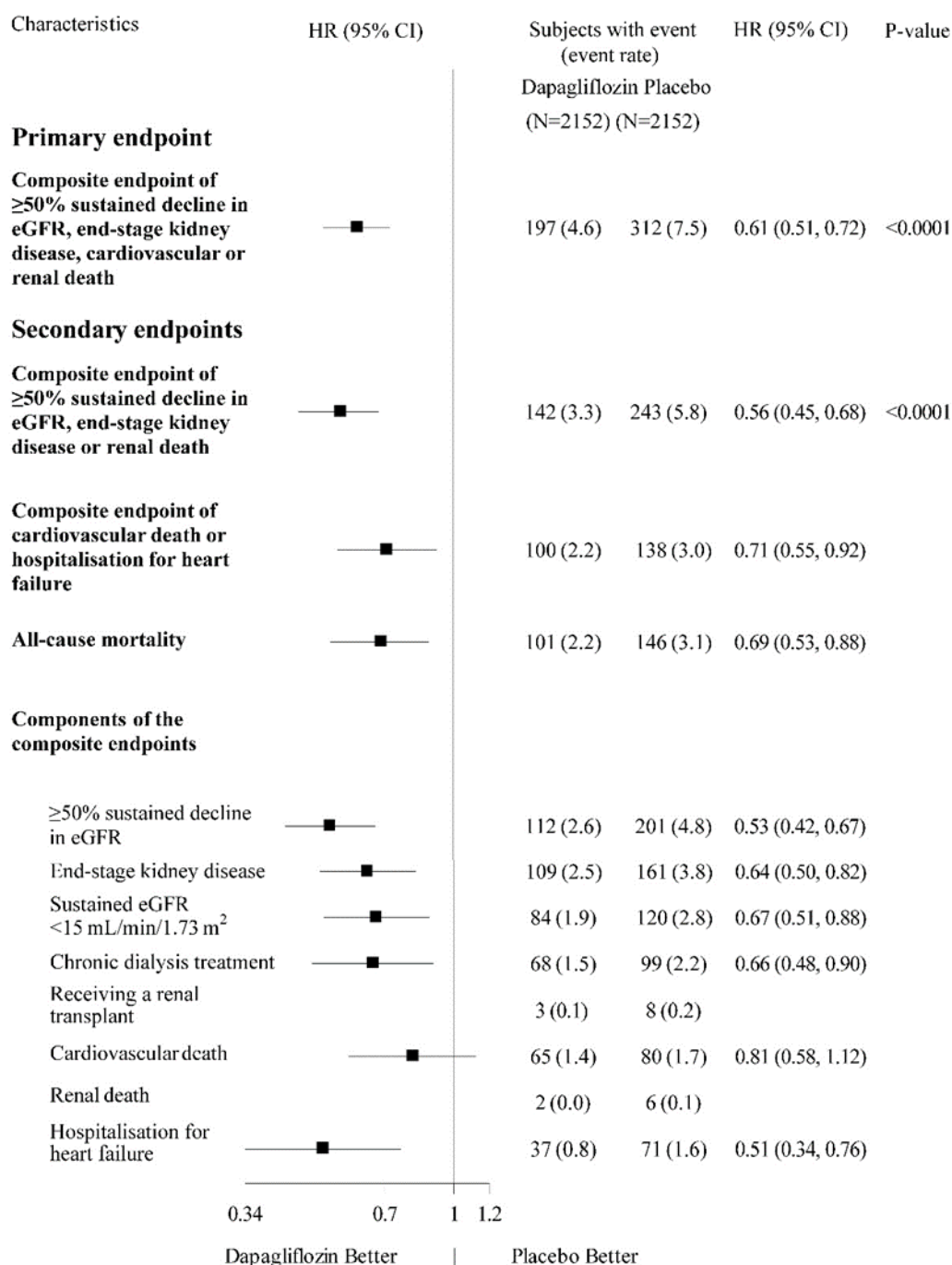


Pacientët në rrezik është numri i pacientëve në rrezik në fillim të periudhës.

Të katër komponentët e pikës fundore të përbërë primare kanë kontribuar individualisht në efektin e trajtimit. Dapagliflozin gjithashtu e ka zvogëluar incidencën e pikës fundore të përbërë prej $\geq 50\%$ rënie të qëndrueshme të eGFR, sëmundjes së veshkave në fazën përfundimtare ose vdekjes renale dhe pikën fundore të përbërë të vdekjes kardiovaskulare dhe hospitalizimit për insuficiencë të zemrës. Trajtimi me dapagliflozin e ka përmirësuar mbijetesën e përgjithshme tek pacientët me sëmundje kronike të veshkave me një reduktim të ndjeshëm të vdekshmërisë nga të gjitha shkaqet (figura 8).

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Figura 8: Efektet e trajtimit për pikat fundore të përbëra primare dhe dytësore, komponentët e tyre individualë dhe vdekshmëria nga të gjitha shkaqet



Numri i ngjarjeve të para për komponentët e vetëm është numri aktual i ngjarjeve të para për secilin komponent dhe nuk i shtohet numrit të ngjarjeve në pikën fundore të përbërë.

Normat e ngjarjeve janë paraqitur si numri i subjekteve me ngjarje për 100 vite të pacientëve të përcjelljes.

Vlerësimet e raportit të rrezikut nuk janë paraqitur për nëngrupet me më pak se 15 ngjarje në total, të dy krahet e kombinuar.

Dobitë e trajtimit me dapagliflozin kanë qenë të konsistente tek pacientët me sëmundje kronike të veshkave me diabet mellitus të tipit 2 dhe pa diabet. Dapagliflozin e ka ulur pikën fundore të përbërë

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

parësore prej $\geq 50\%$ rënie të qëndrueshme në eGFR, duke e arritur sëmundjen e veshkave në fazën përfundimtare, vdekjen kardiovaskulare ose renale me një HR prej 0,64 (95% CI 0,52, 0,79) tek pacientët me diabet mellitus të tipit 2 dhe 0,50 (95% CI 0,35, 0,72) tek pacientët pa diabet.

Dobia e trajtimit me dapagliflozin kundrejt placebo-s në pikën fundore parësore ka qenë gjithashtu konsistente tek nëngrupet e tjera kryesore, duke përfshirë eGFR, moshën, gjininë dhe rajonin.

Popullata pediatrike

Diabeti mellitus i tipit 2

Në një studim klinik tek fëmijët dhe adoleshentët e moshës 10-24 vjeç me diabet mellitus të tipit 2, 39 pacientë janë randomizuar në dapagliflozinë 10 mg dhe 33 në placebo, si shtesë për metforminën, insulinën ose një kombinim të metforminës dhe insulinës. Sipas randomizimit, 74% e pacientëve kanë qenë nën 18 vjeç. Ndryshimi mesatar i përshtatur në HbA1c për dapagliflozin në lidhje me placebo nga niveli bazë e deri në javën e 24-të ka qenë -0,75% (95% CI -1,65, 0,15). Në grupmoshën < 18 vjeç, ndryshimi mesatar i përshtatur në HbA1c për dapagliflozin në raport me placebo ka qenë -0,59% (95% CI -1,66, 0,48). Në grupmoshën ≥ 18 vjeç, ndryshimi mesatar nga niveli bazë në HbA1c ka qenë -1,52% në grupin e trajtuar me dapagliflozin (n=9) dhe 0,17% në grupin e trajtuar me placebo (n=6). Efikasiteti dhe siguria kanë qenë të ngjashme me atë që është vërejtur tek popullata e rritur e trajtuar me dapagliflozin. Siguria dhe tolerueshmëria janë konfirmuar më tej në një zgjatje të sigurisë 28-javore të studimit.

Insuficienca e zemrës dhe sëmundjet kronike të veshkave

Agjencia Evropiane e Barnave ka hequr dorë nga detyrimi për t'i paraqitur rezultatet e studimeve me produktin mjekësor referencë që përmban dapagliflozinë në të gjitha nëngrupet e popullatës pediatrike në parandalimin e ngjarjeve kardiovaskulare tek pacientët me insuficiencë kronike të zemrës dhe në trajtimin e sëmundjeve kronike të veshkave (shih paragrafin 4.2 për informata mbi përdorimin pediatrik).

5.2 Vetitë farmakokinetike

Absorbimi

Dapagliflozin është përthithur shpejt dhe mirë pas administrimit oral. Përqendrimet maksimale të dapagliflozinës në plazmë (C_{max}) zakonisht janë arritur brenda 2 orëve pas administrimit në gjendje të agjësuar.

Dapagliflozin mesatare gjeometrike në gjendje të qëndrueshme C_{max} dhe AUC_{τ} vlerat pas dozave 10 mg të dapagliflozinës një herë në ditë kanë qenë përkatësisht 158 ng/mL dhe 628 ng h/mL. Biodisponibiliteti absolut oral i dapagliflozinës pas administrimit të një doze prej 10 mg është 78%. Administrimi me një vakt me yndyrë të lartë e ka ulur dapagliflozinën C_{max} deri në 50% dhe T të zgjatur_{max} me afërsisht 1 orë, por nuk e ka ndryshuar AUC në krahasim me gjendjen e agjërimit. Këto ndryshime nuk konsiderohen të kenë domethënie klinike. Prandaj, dapagliflozin mund të administrohet me ose pa ushqim.

Shpërndarja

Dapagliflozin është afërsisht 91% e lidhur me proteinat. Lidhja e proteinave nuk është ndryshuar në gjendje të ndryshme sëmundjesh (p.sh. dëmtim i veshkave ose hepatic). Vëllimi mesatar i shpërndarjes në gjendje të qëndrueshme të dapagliflozinës ka qenë 118 litra.

Biotransformimi

Dapagliflozin metabolizohet gjerësisht, kryesisht për të prodhuar dapagliflozin 3-O-glukuronid, i cili

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

është një metabolit joaktiv. Dapagliflozin 3-O-glukuronidi ose metabolitët e tjerë nuk kontribuojnë në efektet e uljes së glukozës. Formimi i dapagliflozin 3-O-glukuronidit ndërmjetësohet nga UGT1A9, një enzimë e pranishme në mëlçi dhe veshka, ndërsa metabolizmi i ndërmjetësuar nga CYP ka qenë një rrugë e vogël pastrimi tek njerëzit.

Eliminimi

Gjysma e jetës mesatare terminale plazmatike ($t_{1/2}$) për dapagliflozinën ka qenë 12,9 orë pas një doze të vetme orale të dapagliflozinës 10 mg për subjekte të shëndetshme. Pastrimi mesatar total sistematik i dapagliflozinës së administruar në mënyrë intravenoze ka qenë 207 mL/min. Dapagliflozina dhe metabolitët e lidhur kryesisht eliminohen nëpërmjet ekskretimit urinar me më pak se 2% si dapagliflozin e pandryshuar. Pas administrimit të një 50 mg [14 Doza e C]-dapagliflozin, 96% është rikuperuar, 75% në urinë dhe 21% në feçe. Në feçe, afërsisht 15% e dozës ekskretohet si bar kryesor.

Lineariteti

Ekspozimi i dapagliflozinës është rritur proporcionalisht me rritjen e dozës së dapagliflozinës në intervalin prej 0,1 deri në 500 mg dhe farmakokinetika e saj nuk ka ndryshuar me kalimin e kohës pas marrjes së përsëritur ditore deri në 24 javë.

Popullatat e veçanta

Dëmtimi i veshkave

Në gjendje të qëndrueshme (20 mg dapagliflozin një herë në ditë për 7 ditë), subjektet me diabet mellitus të tipit 2 dhe dëmtim të butë, të moderuar ose të rëndë të veshkave (siç përcaktohet nga pastrimi plazmatik i ioheksolit) kanë pasur ekspozime mesatare sistemike të dapagliflozinës prej 32%, 60% dhe përkatësisht 87% më të larta se ato të subjekteve me diabet mellitus të tipit 2 dhe funksion normal të veshkave. Ekskretimi 24-orësh i glukozës në gjendje të qëndrueshme urinar ka qenë shumë i varur nga funksioni i veshkave dhe 85, 52, 18 dhe 11 g glukozë/ditë janë ekskretuar nga subjektet me diabet mellitus të tipit 2 dhe funksion normal të veshkave ose me dëmtim të lehtë, të moderuar ose të rëndë të veshkave respektivisht. Ndikimi i hemodializës në ekspozimin e dapagliflozinës nuk dihet. Efekti i funksionit të reduktuar të veshkave në ekspozimin sistematik është vlerësuar në një model farmakokinetik të popullatës. Në përputhje me rezultatet e mëparshme, modeli i parashikuar AUC ka qenë më i lartë tek pacientët me sëmundje kronike të veshkave krahasuar me pacientët me funksion normal të veshkave dhe nuk ka qenë kuptimisht i ndryshëm tek pacientët me sëmundje kronike të veshkave me diabet mellitus të tipit 2 dhe pa diabet.

Dëmtimi i mëlçisë

Në subjektet me dëmtim të lehtë ose të moderuar të mëlçisë (klasat A dhe B Child-Pugh), mesatarja $C_{maksimumi}$ dhe AUC e dapagliflozinës kanë qenë përkatësisht deri në 12% dhe 36% më të larta, krahasuar me subjektet e kontrollit të përputhur të shëndetshëm. Këto dallime nuk janë konsideruar si klinikisht domethënëse. Në subjektet me dëmtim të rëndë hepatic (klasa C Child-Pugh) mesatarja $C_{maksimumi}$ dhe AUC e dapagliflozinës kanë qenë përkatësisht 40% dhe 67% më të larta se kontrollet e shëndetshme të krahasuara.

Të moshuarit (≥ 65 vjeç)

Nuk ka rritje klinike domethënëse në ekspozimin e bazuar vetëm në moshë tek subjektet deri në 70 vjeç. Megjithatë, mund të pritet një rritje e ekspozimit për shkak të uljes së funksionit renal të lidhur me moshën. Nuk ka të dhëna të mjaftueshme për të nxjerrë përfundime në lidhje me ekspozimin tek pacientët > 70 vjeç.

Popullata pediatrike

Farmakokinetika dhe farmakodinamika (glukosuria) tek fëmijët me diabet mellitus të tipit 2 të moshës

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

10-17 vjeç kanë qenë të ngjashme me ato që janë vërejtur tek të rriturit me diabet mellitus të tipit 2.

Gjinia

AUC mesatare e dapagliflozinës_{ss} tek femrat është vlerësuar të jetë rreth 22% më i lartë se tek meshkujt.

Raca

Nuk ka pasur dallime klinike relevante në ekspozimet sistematike midis racave të Bardha, të Zeza ose Aziatike.

Pesha e trupit

Ekspozimi i dapagliflozinës është zbuluar se ulet me rritjen e peshës. Rrjedhimisht, pacientët me peshë të ulët mund të kenë ekspozim disi të rritur, ndërsa pacientët me peshë të lartë ekspozim paksa të ulur. Megjithatë, ndryshimet në ekspozim nuk janë konsideruar klinike domethënëse.

5.3 Të dhënat paraklinike të sigurisë

Të dhënat jo-klinike nuk tregojnë ndonjë rrezik të veçantë për njerëzit duke u bazuar në studimet konvencionale të farmakologjisë së sigurisë, toksicitetit me doza të përsëritura, gjenotoksicitetit, potencialit kancerogjen dhe fertilitetit. Dapagliflozin nuk ka shkaktuar tumore as tek minjtë e vegjël, as tek minjtë e mëdhenj në asnjë nga dozat e vlerësuara në studimet dyvjeçare të kancerogjenitetit.

Toksiciteti riprodhues dhe zhvillimor

Administrimi i drejtpërdrejtë i dapagliflozinës tek minjtë e vegjël të gjirit dhe ekspozimi indirekt gjatë shtatzënisë së vonë (periudhat kohore që korrespondojnë me tremujorin e dytë dhe të tretë të shtatzënisë në lidhje me maturimin e veshkave të njeriut) dhe laktacioni shoqërohen secila me rritje të incidencës dhe/ose ashpërsisë së legenit renal dhe dilatimet tubulare tek pasardhësit.

Në një studim të toksicitetit për të miturit, kur dapagliflozina është dozuar drejtpërsëdrejti tek minjtë e rinj nga dita e 21-të pas lindjes deri në ditën e 90-të pas lindjes, janë raportuar zgjerime të legenit renal dhe tubular në të gjitha nivelet e dozës; ekspozimet e këlyshëve në dozën më të ulët të testuar kanë qenë ≥ 15 herë më shumë se doza maksimale e rekomanduar për njerëzit. Këto gjetje janë shoqëruar me rritje të lidhura me dozën në peshën e veshkave dhe zgjerimin makroskopik të veshkave të vërejtura në të gjitha dozat. Dilatimet renale të legenit dhe tubave të vërejtura tek kafshët e mitura nuk janë kthyer plotësisht brenda periudhës së përafërt 1-mujore të rikuperimit.

Në një studim të veçantë të zhvillimit para dhe pas lindjes, minjtë e nënës janë dozuar nga dita e 6-të e shtatzënisë deri në ditën e 21-të pas lindjes, ndërsa të vegjlit janë ekspozuar në mënyrë indirekte në mitër dhe gjatë laktacionit. (Një studim satelitor është kryer për t'i vlerësuar ekspozimet e dapagliflozinës në qumësht dhe këlysh). Rritje e incidencës ose ashpërsisë së zgjerimit të legenit renal është vënë re tek pasardhësit e rritur të digave të trajtuara, megjithëse vetëm në dozën më të lartë të testuar (ekspozimet e lidhura me dapagliflozinën e nënës dhe të këlyshëve kanë qenë përkatësisht 1,415 herë dhe 137 herë në raport me vlerat njerëzore në dozën maksimale të rekomanduar për njeriun). Toksiciteti shtesë i zhvillimit është kufizuar me reduktimet e lidhura me dozën në peshën trupore të këlyshëve dhe është vërejtur vetëm në doza ≥ 15 mg/kg/ditë (e lidhur me ekspozimet e këlyshëve që janë ≥ 29 herë më shumë se vlerat e njeriut në dozën maksimale të rekomanduar për njeriun). Toksiciteti i nënës ka qenë i dukshëm vetëm në dozën më të lartë të testuar dhe i kufizuar në reduktime kalimtare të peshës trupore dhe konsumit të ushqimit në dozë. Niveli i pavërejtjes së efekteve të padëshiruara (NOAEL) për toksicitetin e zhvillimit, doza më e ulët e testuar, shoqërohet me një ekspozim sistematik të shumëfishtë të nënës që është afërsisht 19 herë vlera e njeriut në dozën maksimale të rekomanduar për njerëzit.

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Në studime shtesë të zhvillimit të embrionit dhe fetusit tek minjtë dhe lepuit, dapagliflozin është administruar për intervale që kanë përkuar me periudhat kryesore të organogjenezës në secilën specie. Nuk është vërejtur as toksicitet maternal, as zhvillimor te lepuit në asnjë dozë të testuar; doza më e lartë e testuar shoqërohet me një ekspozim sistemik të shumëfishtë afërsisht 1,191 herë më shumë se doza maksimale e rekomanduar për njerëzit. Tek minjtë, dapagliflozin nuk ka qenë as embrioletale, as teratogjene në ekspozime deri në 1,441 herë më shumë se doza maksimale e rekomanduar për njerëzit.

6. VETITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e eksipientëve

Bërthama e tabletës

Celulozë mikrokristaline
Laktozë monohidrat
Hidroksipropilcelulozë
Krospovidon
Stearil fumarat natriumi

Film mbështjellësi

Poli (vinil alkool)
Makrogol
Dioksid titani E171
Talk
Oksid hekuri i verdhë E172

6.2 Papajtueshmëritë

Nuk aplikohet.

6.3 Afati i ruajtjes

3 vjet

6.4 Masat paraprake të veçanta për ruajtje

Ky produkt mjekësor nuk kërkon kushte të veçanta të ruajtjes.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e kontejnerit

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 30 film tableta të mbështjellura, në një kuti.

6.6 Masat paraprake të veçanta për asgjësim

Nuk ka kërkesa të veçanta për asgjësim.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR TREGTIM

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI(AT) I (E) AUTORIZIMIT PËR TREGTIM

PI_Text075530_3	27.06.2024 - Updated: 10.02.2025	Page 39 of 40
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

MA-

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë:

10. DATA E RISHIKIMIT TË TEKSTIT

02/2025