

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RASKAL, 5 mg + 850 mg, tabletki powlekane
RASKAL, 5 mg + 1000 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Raskal, 5 mg + 850 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 5 mg dapagliflozyny (*Dapagliflozinum*) oraz 850 mg metforminy chlorowodoru (*Metformini hydrochloridum*).

Raskal, 5 mg + 1000 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 5 mg dapagliflozyny (*Dapagliflozinum*) oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru (*Metformini hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Raskal, 5 mg + 850 mg, tabletki powlekane

Owalne, obustronnie wypukłe jasnopomarańczowe tabletki powlekane z wytłoczeniem "850" po jednej stronie. Wymiary tabletki: długość 20,2 mm ± 0,2 mm, szerokość 10,0 mm ± 0,2 mm.

Raskal, 5 mg + 1000 mg, tabletki powlekane

Owalne, obustronnie wypukłe żółte tabletki powlekane z wytłoczeniem "1000" po jednej stronie. Wymiary tabletki: długość 21,5 mm ± 0,2 mm, szerokość 10,6 mm ± 0,2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Raskal jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego:

- u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii;
- w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi;
- u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

Wyniki badań klinicznych w analizowanych populacjach, wpływ na kontrolę glikemii i zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi, patrz punkt 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej [GFR] ≥ 90 ml/min)

Zalecane dawkowanie, to jedna tabletka dwa razy na dobę. Każda tabletka zawiera określoną dawkę dapagliflozyny oraz metforminy (patrz punkt 2).

U pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w monoterapii lub metforminy w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy
Pacjenci, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy, powinni otrzymywać całkowitą dobową dawkę produktu leczniczego Raskal równoważną całkowitej dawce dobowej dapagliflozyny wynoszącej 10 mg oraz całkowitej dobowej już przyjmowanej dawce metforminy albo najbardziej zbliżonej do niej dawce, która jest odpowiednia ze względów terapeutycznych. W przypadku stosowania produktu leczniczego Raskal w skojarzeniu z insuliną lub lekami wzmagającymi wydzielanie insuliny takimi jak pochodne sulfonilomocznika należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny lub pochodnej sulfonilomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

U pacjentów przechodzących z leczenia osobno przyjmowanymi tabletkami dapagliflozyny i metforminy

Pacjenci przechodzący z leczenia osobno przyjmowanymi tabletkami dapagliflozyny (całkowita dawka dobową 10 mg) oraz metforminy na leczenie produktem leczniczym Raskal powinni przyjmować takie same dawki dobowe dapagliflozyny oraz metforminy jak przyjmowane dotychczas lub najbardziej zbliżoną do dotychczasowej dawkę metforminy, która jest odpowiednia terapeutycznie.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktami leczniczymi zawierającymi metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy.

Maksymalną dawkę dobową metforminy należy podać w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Przed rozważeniem włączenia metforminy u pacjentów z GFR < 60 ml/min należy sprawdzić, czy u pacjenta nie występują czynniki mogące zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Jeśli nie jest dostępna odpowiednia moc produktu leczniczego Raskal, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

Tabela 1. Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

GFR (ml/min)	Metformina	Dapagliflozyna
60-89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w związku z pogarszającą się czynnością nerek.	Maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg.
45-59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa wynosi co najwyżej połowę dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg.
30-44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg.	Maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg. Skuteczność obniżania stężenia glukozy jest zmniejszona.

	Dawka początkowa wynosi co najwyżej połowę dawki maksymalnej.	
<30	Metformina jest przeciwwskazana.	Maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg. Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min. Skuteczność obniżania stężenia glukozy jest znikoma.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Tego produktu leczniczego nie wolno stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 oraz 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

Ze względu na to, że metformina jest eliminowana częściowo przez nerki oraz ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku występuje większe prawdopodobieństwo zaburzenia czynności nerek, produkt leczniczy powinien być stosowany ostrożnie u tych pacjentów. Monitorowanie czynności nerek jest konieczne w celu łatwiejszego zapobiegania związanej ze stosowaniem metforminy kwasicy mleczanowej, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Raskal u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Raskal należy podawać dwa razy na dobę, z posiłkami w celu zmniejszenia niepożądanych reakcji ze strony przewodu pokarmowego związanych ze stosowaniem metforminy.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Raskal jest przeciwwskazane u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- każdym rodzajem ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa);
- cukrzycowym stanem przedśpiączkowym;
- ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min) (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 5.2);
- stanami ostrymi, które mogą spowodować zaburzenia czynności nerek, takimi jak:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs;
- ostrymi lub przewlekłymi chorobami, które mogą powodować niedotlenienie tkanek, takimi jak:
 - niewydolność serca lub niewydolność oddechowa,
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs;
- zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 5.2);
- ostrym zatruciem alkoholowym, chorobą alkoholową (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu

oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Raskal i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne i niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ]). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić produkt leczniczy Raskal i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (<7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu powyżej 5 mmol/l oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Czynność nerek

Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do obniżania stężenia glukozy zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z GFR <45 ml/min jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2).

Metformina jest wydalana przez nerki, a umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności nerek zwiększają ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4). Czynność nerek powinna być badana przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 4.2). Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR <30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3).

U pacjentów w podeszłym wieku pogorszenie czynności nerek występuje często i jest bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może ulec zaburzeniu, na przykład podczas rozpoczynania terapii lekami przeciwnadciśnieniowymi lub moczopędnymi lub podczas rozpoczynania leczenia NLPZ.

Stosowanie u pacjentów, u których występuje ryzyko niedoboru płynów i (lub) hipotensji

W związku z jej mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, co może skutkować nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego obserwowanym w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1). Wyraźniej obserwuje się to u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy we krwi.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których obniżenie ciśnienia tętniczego indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, np. u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe z hipotensją w wywiadzie oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa

U pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2), w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. *diabetic*

ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek dapagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

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

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

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

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

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub z późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych (ang. *latent autoimmune diabetes in adults* - LADA) lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem, pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny i pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

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

Nie należy stosować produktu leczniczego Raskal u pacjentów z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jego skuteczności u tych pacjentów. W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 DKA zgłaszano z częstotnością występowania „Często”.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

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

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

Zakażenia układu moczowego

Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania tego produktu leczniczego

w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i może ono być większe u osób leczonych diuretykami.

U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. U takich osób jest również bardziej prawdopodobne stosowanie leczenia przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zmiany czynności nerek, takimi jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora typu 1 dla angiotensyny II (ARB). Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku, jak i dla pozostałych pacjentów (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.8 oraz 5.1).

Niewydolność serca

Doświadczenia z dapagliflozyną u pacjentów z klasy IV według NYHA są ograniczone.

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W trwających, długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Badanie moczu

Ze względu na mechanizm działania leku u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Raskal przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić jego podawanie pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zabieg chirurgiczny

Podawanie produktu leczniczego Raskal musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna.

Zmiana stanu klinicznego pacjentów z uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2

W związku z tym, że ten produkt leczniczy zawiera metforminę, pacjent z cukrzycą typu 2 uprzednio dobrze kontrolowaną tym lekiem, u którego wystąpią odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych lub kliniczne oznaki zachorowania (szczególnie choroby o niejasnym charakterze i słabo określonej) powinien zostać niezwłocznie przebadany, czy nie występują u niego oznaki kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować pomiary stężeń elektrolitów oraz ciał ketonowych w surowicy, stężenia glukozy we krwi, oraz - jeżeli jest to wskazane - pH krwi, stężeń mleczanu, pirogronianu oraz metforminy. W przypadku wystąpienia którejkolwiek z wymienionych postaci kwasicy należy niezwłocznie zaprzestać leczenia i podjąć inne odpowiednie działania mające na celu korektę stwierdzonych zaburzeń.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie dawek wielokrotnych dapagliflozyny oraz metforminy nie zmienia w sposób znaczący farmakokinetyki zarówno dapagliflozyny jak i metforminy u osób zdrowych.

Nie przeprowadzano żadnych badań interakcji produktu leczniczego Raskal. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego.

Dapagliflozyna

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

Ten produkt leczniczy może nasilać działanie moczopędne tiazydów i diuretyków pętlowych i może zwiększać ryzyko odwodnienia i hipotensji (patrz punkt 4.4).

Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny

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

Interakcje farmakokinetyczne

Metabolizm dapagliflozyny zachodzi głównie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym z udziałem UDP-glukuronylotransferazy 1A9 (UGT1A9).

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

Wpływ innych produktów leczniczych na dapagliflozynę

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, z zastosowaniem schematu jednodawkowego wskazują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie ulega zmianie pod wpływem pioglitazonu, sytagliptyny, glimepirydu, woglibozy, hydrochlorotiazydu, bumetanidyny, walsartanu lub symwastatyny.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (która jest induktorem wielu transporterów i enzymów metabolizujących leki) obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się klinicznie istotnego efektu jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitalem).

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

Wpływ dapagliflozyny na inne produkty lecznicze

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników z zastosowaniem głównie schematu jednodawkowego wskazują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki pioglitazonu, sytagliptyny, glimepirydu, hydrochlorotiazydu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwzakrzepowego warfaryny, mierzonego wartością INR. Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce pojedynczej 20 mg i symwastatyny (substratu CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC symwastatyny w postaci kwasu. Zwiększenie ekspozycji symwastatyny oraz symwastatyny w postaci kwasu nie jest uważane za klinicznie istotne.

Wpływ na oznaczenie 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie wśród dorosłych pacjentów.

Metformina

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Substancje kationowe, które są eliminowane drogą wydzielania kanalikowego w nerkach (np. cymetydyna) mogą wchodzić w interakcje z metforminą poprzez rywalizowanie o wspólne układy transportowe realizujące transport kanalikowy. Badanie przeprowadzone u siedmiorga przeciętnych, zdrowych ochotników wykazało, że cymetydyna, podawana w dawce 400 mg dwa razy na dobę, zwiększała ekspozycję ogólnoustrojową metforminy (AUC) o 50% a C_{max} o 81%. Z tego względu w przypadku jednoczesnego stosowania u pacjenta kationowych produktów leczniczych eliminowanych w mechanizmie wydzielania kanalikowego należy rozważyć uważne monitorowanie kontroli glikemii, dostosowanie dawki leku w zakresie zalecanego dawkowania oraz zmiany stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego.

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby, w związku z obecnością w tym produkcie leczniczym metforminy jako jednej z substancji czynnych (patrz punkt 4.4). W związku z tym należy unikać spożywania alkoholu oraz produktów leczniczych zawierających alkohol.

Środki kontrastowe zawierające jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do nefropatii pokontrastowej, powodując kumulację metforminy i zwiększeniem ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej. Stosowanie produktu leczniczego Raskal musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jego stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie, pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Glikokortykosteroidy (podawane zarówno ogólnie jak i miejscowo), agoniści receptorów beta-2 adrenergicznych oraz leki moczopędne wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemizującą (zwiększając stężenie glukozy we krwi). Pacjent powinien zostać poinformowany o tym, a pomiary stężenia glukozy we krwi powinny być wykonywane u pacjenta częściej, szczególnie na początku leczenia takimi produktami leczniczymi. Jeżeli to konieczne, dawka leku obniżającego glikemię powinna zostać dostosowana w toku terapii innym produktem leczniczym oraz z chwilą zaprzestania jego stosowania.

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Insulina oraz leki zwiększające wydzielanie insuliny

Insulina oraz leki zwiększające wydzielanie insuliny, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Z tego względu podczas stosowania insuliny lub leków zwiększających wydzielanie insuliny z metforminą może być konieczne podawanie ich w zmniejszonych dawkach w celu zredukowania ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.2 i 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Raskal lub dapagliflozyny u kobiet w ciąży. Badania na szczurach z zastosowaniem dapagliflozyny wykazały toksyczny wpływ na rozwijające się nerki w okresie odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi (patrz punkt 5.3). Dlatego też, nie należy stosować tego produktu leczniczego w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Ograniczone dane ze stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach z zastosowaniem metforminy nie wykazują szkodliwych oddziaływań tego leku na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Gdy pacjentka planuje zajście w ciążę, a także podczas ciąży, zaleca się, aby do leczenia cukrzycy nie stosować tego produktu leczniczego, lecz używać insuliny w celu utrzymania stężenia glukozy we krwi na poziomie maksymalnie zbliżonym do normalnego, aby zredukować ryzyko wad rozwojowych płodu związanych z nieprawidłową glikemią.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy lub dapagliflozyna (oraz (lub) ich metabolity) przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych na zwierzętach wykazały, że dapagliflozyna i jej metabolity przenikają do mleka, jak również, że wywierają one wpływ na karmione potomstwo, co wynika z właściwości farmakologicznych substancji (patrz punkt 5.3). Metformina przenika w niewielkich ilościach do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka karmionego piersią.

Tego produktu leczniczego nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu tego produktu leczniczego lub dapagliflozyny na płodność u ludzi. U samców i samic szczurów nie wykazano wpływu dapagliflozyny na płodność w przypadku jakiegokolwiek badanej dawki leku. W odniesieniu do metforminy badania u zwierząt nie wykazały jej toksycznego oddziaływania na rozród (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Raskal nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z innymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy we krwi, o których wiadomo, że powodują hipoglikemię.

4.8 Działania niepożądane

Wykazano, że produkt leczniczy Raskal jest biorównoważny dapagliflozynie podawanej jednocześnie z metforminą (patrz punkt 5.2). Nie prowadzono żadnych terapeutycznych badań klinicznych z zastosowaniem tabletek powlekanych zawierających dapagliflozynę z metforminą.

Dapagliflozyna plus metformina

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W analizie wyników 5 kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą, rezultaty dotyczące bezpieczeństwa były podobne do uzyskanych we wstępnej analizie zbiorczej 13 kontrolowanych placebo badań klinicznych dapagliflozyny (patrz niżej Dapagliflozyna, *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*). Nie stwierdzono żadnych dodatkowych działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących dapagliflozynę z metforminą w porównaniu z działaniami zgłaszanymi w odniesieniu do każdej z tych substancji osobno. W analizie zbiorczej dotyczącej osobnego stosowania dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym

z metforminą 623 pacjentów było leczonych dapagliflozyną 10 mg z metforminą a 523 pacjentów przyjmowało placebo z metforminą.

Dapagliflozyna

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Pierwszą ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji przeprowadzono we wstępnie określonej sumarycznej analizie krótkotrwałych (maksymalnie 24 tygodniowych) badań klinicznych kontrolowanych placebo, z udziałem 2 360 uczestników leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz 2 295 otrzymujących placebo.

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną (DECLARE, patrz punkt 5.1) 8 574 pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 8 569 pacjentów otrzymywało placebo; mediana czasu ekspozycji wyniosła 48 miesięcy. Łącznie ekspozycja na dapagliflozynę wyniosła 30 623 pacjento-lat.

Działaniami niepożądanymi najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych były zakażenia narządów płciowych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały stwierdzone podczas kontrolowanych placebo badań klinicznych dapagliflozyny stosowanej z metforminą, badań klinicznych dotyczących stosowania samej dapagliflozyny, badań klinicznych dotyczących stosowania samej metforminy oraz podczas stosowania tych leków w praktyce klinicznej po ich wprowadzeniu do obrotu. Żadne z tych działań nie zależało od dawki.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową. Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Działania niepożądane w badaniach klinicznych dotyczących stosowania dapagliflozyny oraz metforminy o natychmiastowym uwalnianiu, a także według danych uzyskanych w praktyce klinicznej po ich wprowadzeniu do obrotu^a

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i przewodu pokarmowego, zakażenia narządów płciowych ^{*,b,c} , zakażenia układu moczowego ^{*,b,d}	zakażenia grzybicze ^{**}		martwiczne zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) ^{b,k}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia [podczas jednoczesnego		niedobór płynów ^{b,e} wzmożone	cukrzycowa kwasica ketonowa ^{b,k,l}	kwasica mleczanowa niedobór

	stosowania z pochodną sulfonilomocznika (SU) lub insuliną] ^b		pragnienie**		witamina B ₁₂ ^{b,§}
Zaburzenia układu nerwowego		zaburzenia smaku [§] zawroty głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit	objawy żołądkowo-jelitowe ^{i,§}		zaparcia** suchość w ustach**		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					zaburzenia czynności wątroby [§] zapalenie wątroby [§]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka ^m			pokrzywka [§] rumień [§] świąd [§]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców*			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		bolesność lub utrudnienie oddawania moczu (dyzuria) wielomocz*, ^f	częste oddawanie moczu w nocy**		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy** świąd narządów płciowych**		
Badania diagnostyczne		zwiększony hematokryt ^g obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego ^b dyslipidemia ^j	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego** zwiększenie stężenia mocznika we krwi** zmniejszenie masy ciała**		

^a Tabela przedstawia działania niepożądane stwierdzone na podstawie danych z okresu do 24 tygodni (badań krótkoterminowych) niezależnie od stosowania lub nie stosowania leczenia doraźnego z powodu hiperglikemii, z wyjątkiem działań oznaczonych symbolem §, w przypadku których działanie niepożądane i częstość jego występowania są oparte na informacjach z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) metforminy dostępnej w Unii Europejskiej.

^b Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji.

^c Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i jelit i powiązane zakażenia narządów płciowych obejmują np. wcześniej zdefiniowane określenia: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądki i jelit, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, drożdżakowe zapalenie żołądki i jelit, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia,

zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

^d Infekcja dróg moczowych obejmuje preferowane określenia, wyszczególnione według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych *Escherichia*, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.

^e Niedobór płynów obejmuje np. wcześniej zdefiniowane określenia: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie tętnicze.

^f Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalenie moczu.

^g Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej.

^h Długoterminowe leczenie metforminą było związane ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, które może bardzo rzadko skutkować klinicznie istotnym niedoborem witaminy B12 (np. niedokrwistością megaloblastyczną).

ⁱ Objawy żołądkowo-jelitowe takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha oraz utrata łaknienia występują najczęściej podczas rozpoczynania leczenia i ustępują samoistnie w większości przypadków.

^j Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%.

^k Patrz punkt 4.4

^l Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DECLARE).

Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym.

^m Działanie niepożądane zostało zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu dapagliflozyny.

Wysypka obejmuje następujące zalecane terminy, wymienione w kolejności częstości występowania w badaniach klinicznych: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa. W badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem oraz kontrolowanych placebo (dapagliflozyna, n = 5936; cała grupa kontrolna, n = 3403) częstość występowania wysypki była podobna w przypadku dapagliflozyny (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%).

* Zgłaszano u $\geq 2\%$ pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i $\geq 1\%$ częściej i co najmniej 3 uczestników więcej niż w grupie placebo.

** Zgłaszano przez badaczy jako możliwie mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u $\geq 0,2\%$ uczestników oraz o $\geq 0,1\%$ częściej oraz u co najmniej 3 uczestników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dapagliflozyna z metforminą

Hipoglikemia

W badaniach z zastosowaniem dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą częstość występowania łagodnych epizodów hipoglikemii była podobna w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną 10 mg plus metforminą (6,9%) oraz w grupie przyjmujących placebo plus metforminę (5,5%). Nie zgłaszano występowania ciężkiej hipoglikemii. Podobne obserwacje odnotowano podczas stosowania dapagliflozyny wraz z metforminą u pacjentów, u których poprzednio nie stosowano farmakoterapii.

W badaniach z zastosowaniem dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika, trwających do 24 tygodni, występowanie łagodnej hipoglikemii zgłaszano u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę 10 mg z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika, a u 3,7% pacjentów, którzy przyjmowali placebo z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika. Nie zgłaszano występowania ciężkiej hipoglikemii.

Dapagliflozyna

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% ochotników stosujących placebo. Większość zakażeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a osoby, które miały podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegały zakażeniom nawracającym.

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

Przypadki stulejki/stulejki nabytej zgłaszano podczas stosowania dapagliflozyny równocześnie z zakażeniami narządów płciowych, a w niektórych przypadkach konieczne było obrzezanie.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

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

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

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależała od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w każdym z badań klinicznych.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sytagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania lekkiej hipoglikemii była podobna (<5%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo, do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych ciężka hipoglikemia występowała niezbyt często, a częstość ta była porównywalna w grupach pacjentów leczonych dapagliflozyną lub placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodne sulfonilomocznika lub insulinę (patrz punkt 4.5).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę przez okres do 104 tygodni, po 24 i 104 tygodniach zdarzenia ciężkiej hipoglikemii obserwowano odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. Po 24 i 104 tygodniach częstość występowania lekkiej hipoglikemii wynosiła odpowiednio 40,3% i 53,1% wśród pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz 34,0% i 41,6% wśród pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

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

Niedobór płynów

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym zgłoszenia odwodnienia, hipowolemii lub hipotensji) obserwowano u 1,1% osób przyjmujących 10 mg dapagliflozyny oraz u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u <0,2% pacjentów, a ich częstość była podobna w obu grupach, tj. przyjmujących dapagliflozynę i przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4).

W badaniu DECLARE liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów była

wyważona pomiędzy grupami terapeutycznymi: 213 (2,5%) oraz 207 (2,4%) odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane u 81 (0,9%) i 70 (0,8%) pacjentów odpowiednio z grupy leczonej dapagliflozyną i placebo. Zdarzenia były na ogół wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, stosowanie leków moczopędnych, ciśnienie krwi oraz stosowanie ACE-I/ARB. U pacjentów z wyjściową wartością eGFR <60 ml/min/1,73 m² odnotowano 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych sugerujących niedobór płynów w grupie leczonej dapagliflozyną oraz 13 zdarzeń w grupie placebo.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

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

Zakażenia układu moczowego

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

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

Wzrost wartości kreatyniny

Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). Ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR $\geq 30 < 60$ ml/min/1,73 m² (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo).

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

W badaniu DECLARE, obejmującym pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m²), eGFR zmniejszał się z czasem w obu grupach terapeutycznych. Po upływie 1 roku średnia wartość eGFR była nieco mniejsza, a po 4 latach średnia wartość eGFR była nieco większa w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z grupą placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

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

4.9 Przedawkowanie

Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny z ustroju za pomocą hemodializy. Najbardziej skuteczną metodą usuwania metforminy i mleczanu z ustroju jest hemodializa.

Dapagliflozyna

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub zaburzeń równowagi elektrolitowej; nie obserwowano również klinicznie znaczącego wpływu na czas trwania odstępu QTc. Częstość występowania hipoglikemii była podobna, jak w grupie placebo. W badaniach klinicznych, w których stosowano dawki do 100 mg (10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) raz na dobę przez okres 2 tygodni u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2, częstość występowania hipoglikemii była nieznacznie większa niż w grupie placebo i nie zależała od dawki. Odsetki zdarzeń niepożądanych, w tym odwodnienia lub hipotensji, były podobne jak w grupie stosującej placebo. Nie obserwowano również klinicznie znaczących, zależnych od dawki zmian w wynikach badań laboratoryjnych, w tym zmian stężeń elektrolitów i biomarkerów czynności nerek.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe leczenie podtrzymujące w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Metformina

Znaczne przedawkowanie lub współistnienie innych zagrożeń lub czynników ryzyka może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest medycznym stanem zagrożenia i musi być leczona w szpitalu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, kombinacje doustnych leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi,
kod ATC: A10BD15.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Raskal łączy w sobie dwie substancje lecznicze o działaniu przeciwhiperglikemicznym (przeciwcukrzycowym) o różnych i uzupełniających się mechanizmach działania, co ma na celu poprawienie kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: dapagliflozynę, która jest inhibitorem SGLT2 oraz metforminy chlorowodorek, który należy do leków z klasy biguanidów.

Dapagliflozyna

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

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

Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku poprzez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, które prowadzi do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy (efekt glikozuryczny) obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki, trwa w 24-godzinny okres przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki temu mechanizmowi zależy od stężenia glukozy we krwi i tempa filtracji kłębuszkowej (GFR). Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźników oceny modelu homeostazy (HOMA, *homeostasis model assessment*) dotyczących czynności komórek β trzustki (HOMA beta-cell).

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

Metformina

Metformina jest lekiem z klasy biguanidów o działaniu przeciwhiperglikemicznym i zmniejsza zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Lek ten nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie wywołuje hipoglikemii.

Metformina może działać poprzez trzy mechanizmy:

- poprzez zmniejszanie wytwarzania glukozy w wątrobie, poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- poprzez umiarkowane zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę, poprawiając obwodowy wychwyt i wykorzystanie glukozy w mięśniach;
- poprzez opóźnianie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez oddziaływanie na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa wydajność określonych typów błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 oraz GLUT-4).

Efekty farmakodynamiczne

Dapagliflozyna

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

Wydalanie glukozy z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny skutkowało również diurezą osmotyczną i zwiększeniem objętości moczu u pacjentów z cukrzycą typu 2. Zwiększenie objętości moczu u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg utrzymywało się do 12 tygodni, a dodatkowo wydalana objętość wynosiła w przybliżeniu 375 ml na dobę. Zwiększenie

objętości moczu związane było z niewielkim i przemijającym zwiększeniem wydalania sodu z moczem, któremu nie towarzyszyły zmiany stężenia sodu w surowicy.

Również wydalanie kwasu moczowego z moczem ulegało przemijającemu zwiększeniu (przez 3 do 7 dni), któremu towarzyszyło utrzymujące się zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy. Po 24 tygodniach zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosiło od -48,3 do -18,3 mikromola/l (od -0,87 do -0,33 mg/dl).

Parametry farmakodynamiczne dapagliflozyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę oraz dapagliflozyny w dawce 10 mg jeden raz na dobę były porównywane u zdrowych ochotników. Hamowanie nerkowego wchłaniania zwrotnego glukozy w stanie stacjonarnym oraz ilość glukozy wydalonej z moczem w okresie 24 godzin były takie same w przypadku obu schematów dawkowania.

Metformina

U ludzi, niezależnie od jej oddziaływania na glikemię, metformina wywiera także korzystny wpływ na metabolizm lipidów. Wykazano to w odniesieniu do dawek terapeutycznych w kontrolowanych, średnioterminowych lub długoterminowych badaniach klinicznych: metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz triglicerydów.

W badaniach klinicznych ze stosowaniem metforminy związane było utrzymanie stabilnej masy ciała lub umiarkowane zmniejszenie masy ciała.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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

Jednoczesne podawanie dapagliflozyny i metforminy było badane u pacjentów z cukrzycą typu 2 nieodpowiednio kontrolowanych za pomocą samej diety i wysiłku fizycznego, oraz pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas przyjmowania samej tylko metforminy lub metforminy w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4 (sytagliptyną), z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną. Leczenie skojarzone dapagliflozyną oraz metforminą we wszystkich dawkach wywoływało klinicznie istotną i statystycznie znamienne poprawę HbA1c oraz glikemii na czczo (*fasting plasma glucose* - FPG), w porównaniu z kontrolą. Klinicznie istotne efekty glikemiczne utrzymywały się w toku długoterminowych badań przedłużonych trwających do 104 tygodni. Zmniejszenie zawartości HbA1c we krwi było obserwowane we wszystkich podgrupach, w tym wyodrębnionych ze względu na płeć, wiek, rasę, czas trwania choroby oraz początkową wartość wskaźnika masy ciała (BMI). Ponadto, w porównaniu z grupą kontrolną, u pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone dapagliflozyną i metforminą po 24 tygodniach obserwowana była klinicznie istotna i statystycznie znamienne poprawa średnich zmian masy ciała względem wartości początkowej. Zmniejszenie masy ciała utrzymywało się w toku długoterminowych badań przedłużonych trwających do 208 tygodni. Dodatkowo, wykazano że leczenie dapagliflozyną podawaną dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą jest skuteczne i bezpieczne u pacjentów z cukrzycą typu 2. Ponadto, przeprowadzono dwa 12-tygodniowe badania z grupą kontrolną placebo u pacjentów z nieodpowiednio wyrównaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym.

W przeprowadzonym badaniu DECLARE dapagliflozyna jako uzupełnienie terapii podstawowej zmniejszyła częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zdarzeń dotyczących nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Kontrola glikemiczna

Leczenie uzupełniające w terapii skojarzonej

W 52 tygodniowym badaniu klinicznym porównującym dapagliflozynę względem czynnego komparatora (badanie typu *non-inferiority*) z dodatkową fazą przedłużającą badanie o kolejne 52 i 104 tygodnie, dapagliflozyna w dawce 10 mg w dołączeniu do metforminy była oceniana względem pochodnej sulfonilomocznika (glipizyd) w dołączeniu do metforminy, u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c >6,5% oraz ≤10%). Wyniki badania wykazały podobne średnie zmniejszenie zawartości HbA1c względem wartości początkowej do tygodnia 52,

w porównaniu z glipizydem, w ten sposób dowodząc, że leczenie dapagliflozyną jest równie skuteczne co leczenie glipizydem w dołączeniu do metforminy (Tabela 3). Po tygodniu 104, skorygowana średnia zmiana zawartości HbA1c względem wartości początkowej wynosiła -0,32% w przypadku dapagliflozyny oraz -0,14% w przypadku glipizydu.

Po tygodniu 208, skorygowana średnia zmiana zawartości HbA1c względem wartości początkowej wynosiła -0,10% w przypadku dapagliflozyny oraz 0,20% w przypadku glipizydu. Po 52, 104 oraz 208 tygodniach, co najmniej jeden przypadek hipoglikemii wystąpił u istotnie mniejszego odsetka pacjentów w grupie leczonych dapagliflozyną (odpowiednio 3,5%, 4,3% i 5,0%) w porównaniu z grupą leczonych glipizydem (odpowiednio 40,8%, 47% i 50,0%). Odsetek pacjentów pozostających w badaniu w tygodniach 104. oraz 208. wynosił 56,2% i 39,7 w grupie leczonych dapagliflozyną a 50,0% i 34,6% w grupie leczonych glipizydem.

Tabela 3. Wyniki w 52 tygodniu (LOCF^a) aktywnie kontrolowanego badania porównującego dapagliflozynę z glipizydem w terapii dodanej do metforminy

Parametr	Dapagliflozyna + metformina	Glipizyd + metformina
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Wartości początkowe (średnia)	7,69	7,74
Zmiany względem wartości początkowych ^c	-0,52	-0,52
Różnica względem zestawu glipizyd + metformina ^c (95% CI)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Masa ciała (kg)		
Wartości początkowe (średnia)	88,44	87,60
Zmiany względem wartości początkowych ^c	-3,22	1,44
Różnica względem zestawu glipizyd + metformina ^c (95% CI)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^a LOCF: wynik uzyskany metodą przeniesienia naprzód wyniku ostatniej dokonanej obserwacji (pomiaru)

^b Pacjenci randomizowani i leczeni, u których dostępne były wartości początkowe oraz co najmniej 1 wynik pomiaru po rozpoczęciu leczenia

^c Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości początkowych

^d Równoważność do glipizydu + metformina

* Wartości p <0,0001

Dapagliflozyna stosowana jako leczenie uzupełniające z metforminą w monoterapii, z metforminą stosowaną w skojarzeniu z sytagliptyną, pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną (z dodatkowymi lekami doustnymi zmniejszającymi stężenie glukozy, w tym z metforminą, lub bez nich) powodowała statystycznie istotne zmniejszenie wartości HbA1c po 24 tygodniach, w porównaniu ze zmniejszeniem HbA1c u pacjentów przyjmujących placebo (p <0,0001; Tabele 4., 5. i 6.). Dapagliflozyna w dawce 5 mg dwa razy na dobę zapewniała statystycznie istotne zmniejszenie wartości HbA1c po 16 tygodniach, w porównaniu ze zmniejszeniem HbA1c u pacjentów przyjmujących placebo (p <0,0001; Tabela 4.).

Zmniejszenie wartości HbA1c obserwowane po 24 tygodniach utrzymywało się w badaniach dotyczących stosowania kombinacji leków z zastosowaniem dapagliflozyny jako leczenia skojarzonego. W badaniu dotyczącym jej stosowania z metforminą, zmniejszenie zawartości HbA1c utrzymywało się do tygodnia 102 (-0,78% oraz 0,02% skorygowanej średniej zmiany względem wartości początkowych odpowiednio dla dapagliflozyny 10 mg oraz placebo). W 48 tygodniu terapii metforminą i sytagliptyną, skorygowana średnia zmiana względem wartości początkowych dla dapagliflozyny w dawce 10 mg i placebo wyniosła odpowiednio -0,44% i 0,15%. Po 104 tygodniach terapii insuliną (z doustnym lekiem zmniejszającym stężenie glukozy, w tym z metforminą, lub bez

nego), zmniejszenie wartości HbA1c wyniosło odpowiednio -0,71% oraz -0,06% skorygowanej średniej zmiany względem wartości początkowych dla dapagliflozyny 10 mg oraz placebo. Po 48 oraz 104 tygodniach, dawka insuliny pozostawała stała, na poziomie średnio 76 j.m. na dobę, w porównaniu do wartości początkowych u pacjentów przyjmujących 10 mg dapagliflozyny. W tygodniu 48 i 104 w grupie przyjmującej placebo zaobserwowano zwiększenie zapotrzebowania o odpowiednio 10,5 j.m. na dobę oraz 18,3 j.m. na dobę względem wartości początkowej (średnia dobową dawką 84 oraz 92 j.m.). Odsetek pacjentów pozostających w badaniu w tygodniu 104 wyniósł 72,4% w grupie przyjmującej 10 mg dapagliflozyny a 54,8% w grupie przyjmującej placebo.

W odrębnej analizie wyników uzyskanych u pacjentów przyjmujących insulinę oraz metforminę, zmniejszenie zawartości HbA1c podobne do obserwowanego w sumarycznej populacji badań klinicznych zostało stwierdzone u pacjentów leczonych dapagliflozyną z insuliną oraz metforminą. Po 24 tygodniach, zmiana zawartości HbA1c względem wartości początkowych u pacjentów leczonych dapagliflozyną z insuliną oraz metforminą wynosiła -0,93%.

Tabela 4. Wyniki trwających do 24 tygodni (LOCF^a) kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej w skojarzeniu z samą metforminą lub z metforminą stosowaną z sytagliptyną

	Kombinacja leków terapii dodanej					
	Metformina ¹		Metformina ^{1,b}		Metformina ¹ +Sytagliptina ²	
	Dapagliflozyna 10 mg raz na dobę	Placebo raz na dobę	Dapagliflozyna 5 mg dwa razy na dobę	Placebo dwa razy na dobę	Dapagliflozyna 10 mg raz na dobę	Placebo raz na dobę
N^c	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Wartości początkowe (średnia)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Zmiana względem wartości początkowych ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Różnica względem placebo ^d	-0,54*		-0,35*		-0,40*	
(95% CI)	(-0,74; -0,34)		(-0,52; -0,18)		(-0,58; -0,23)	
Uczestnicy (%)						
osiągający: HbA1c <7%						
Wartość skorygowana względem wartości początkowych	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Masa ciała (kg)						
Wartości początkowe (średnia)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Zmiana względem wartości początkowych ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47

Różnica względem placebo ^d	-1,97*		-1,88***		-1,87*	
(95%CI)	(-2,63; -1,31)		(-2,52; -1,24)		(-2,61; -1,13)	

¹ Metformina ≥ 1500 mg na dobę;

² Sytagliptyna 100 mg na dobę

^a LOCF: wynik ostatniej obserwacji (u pacjentów, którzy otrzymali lek doraźny sprzed zastosowania leku doraźnego) przeniesiony naprzód

^b 16-tygodniowe badanie kliniczne kontrolowane placebo

^c Wszyscy zrandomizowani uczestnicy badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę podwójnie zaślepiętego badanego produktu leczniczego podczas krótkoterminowego okresu leczenia podwójnie zaślepiętego

^d średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana względem wartości początkowych

* wartości $p < 0,0001$ vs. placebo + doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi

** wartości $p < 0,05$ vs. placebo + doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi

*** Procentowa zmiana masy ciała była analizowana jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy ($p < 0,0001$); bezwzględna zmiana masy ciała (w kg) była analizowana z nominalną wartością p ($p < 0,0001$).

Tabela 5. Wyniki 24-tygodniowego kontrolowanego placebo badania klinicznego dapagliflozyny w terapii uzupełniającej w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika

	Kombinacja leków terapii uzupełniającej	
	Pochodna sulfonylomocznika	
	+ metformina ¹	
	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo
N^b	108	108
HbA1c (%)		
Wartości początkowe (średnia)	8,08	8,24
Zmiana względem wartości początkowych ^c	-0,86	-0,17
Różnica względem placebo ^c (95 % CI)	-0,69* (-0,89; -0,49)	
Uczestnicy (%) osiagający:		
HbA1c < 7%		
Wartość skorygowana względem wartości początkowych	31,8*	11,1
Masa ciała (kg)		
Wartości początkowe (średnia)	88,57	90,07
Zmiana względem wartości początkowych ^c	-2,65	-0,58
Różnica względem placebo ^c (95 % CI)	-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹ Metformina (w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu) ≥ 1500 mg/dobę oraz maksymalna tolerowana dawka, która musi być równa co najmniej połowie dawki maksymalnej, sulfonylomocznika przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania.

^a Pacjenci zrandomizowani i poddani leczeniu, u których wykonano pomiary wartości wyjściowych oraz uzyskano wynik co najmniej 1 późniejszego pomiaru skuteczności leczenia.

^b Stężenie HbA1c analizowano przy użyciu metody LRM (analiza długookresowa pomiarów powtarzanych – ang. *longitudinal repeated measures analysis*).

^c Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana ze względu na wartość wyjściową.

*Wartość $p < 0,0001$ wyniku porównania z placebo + doustne leki obniżające glikemię (przeciwhiperglykemiczne)

Tabela 6. Wyniki po 24 tygodniach (LOCF^a) kontrolowanego placebo badania klinicznego dotyczącego stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną (samą lub z innymi doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym z metforminą)

Parametr	Dapagliflozyna 10 mg + insulina ± doustne leki obniżające stężenie glukozy ²	Placebo + insulina ± doustne leki obniżające stężenie glukozy ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Wartości początkowe (średnia)	8,58	8,46
Zmiana względem wartości początkowych ^c	-0,90	-0,30
Różnica względem placebo ^c (95% CI)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Masa ciała (kg)		
Wartości początkowe (średnia)	94,63	94,21
Zmiana względem wartości początkowych ^c	-1,67	0,02
Różnica względem placebo ^c (95% CI)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Średnia dobową dawką insuliny (j.m.)¹		
Wartości początkowe (średnia) ¹	77,96	73,96
Zmiana względem wartości początkowych ^c	-1,16	5,08
Różnica względem placebo ^c (95% CI)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Uczestnicy badania, u których średnia dobowa dawka insuliny zmniejszyła się o co najmniej 10% (%)	19,7**	11,0

^a LOCF: wynik ostatniej obserwacji/pomiaru (przed datą pierwszego zwiększenia dawki insuliny, jeśli konieczne) przeniesiony naprzód

^b wszyscy randomizowani uczestnicy badania, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę podwójnie zaślepiętego badanego produktu leczniczego podczas krótkotrwałego okresu podwójnie zaślepiętego leczenia

^c średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości początkowych i obecności doustnych leków zmniejszających stężenie glukozy

* wartości $p < 0,0001$ vs. placebo + insulina ± doustne leki obniżające stężenia glukozy

** wartości $p < 0,05$ vs. placebo + insulina ± doustne leki obniżające stężenia glukozy

¹ Schematy ze zwiększeniem dawkowania insuliny (z uwzględnieniem krótko działającej, pośredniej oraz podstawowej) było dozwolone tylko, jeżeli uczestnicy spełnili określone a priori kryteria FPG.

² 50% uczestników stosowało insulinę w monoterapii w stanie początkowym; 50% stosowało 1 lub 2 doustne leki obniżające stężenie glukozy dodatkowo oprócz insuliny: z tej ostatniej grupy, 80% stosowało samą metforminę, 12% metforminę i pochodną sulfonilomocznika, a pozostali przyjmowali inne leki doustne zmniejszające stężenie glukozy.

Skojarzenie z metforminą u pacjentów u których poprzednio nie stosowano farmakoterapii

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

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

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

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

^a LOCF: wynik ostatniej obserwacji/pomiaru (u pacjentów, którzy otrzymali lek doraźny sprzed zastosowania leku doraźnego) przeniesiony naprzód

^b Wszyscy randomizowani uczestnicy badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę podwójnie zaślepiętego badanego produktu leczniczego podczas krótkotrwałego podwójnie zaślepiętego okresu leczenia.

^c Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana względem wartości początkowych

*wartość p <0,0001.

Leczenie skojarzone z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu

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

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

Parametr	Dapagliflozyna 10 mg QD + eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW	Dapagliflozyna 10 mg QD + placebo QW	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	9,29	9,25	9,26
Zmiany od wartości wyjściowych ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczą substancją czynną (95% CI)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Uczestnicy (%)			
osiągający:			
HbA1c <7%	44,7	19,1	26,9
Masa ciała (kg)			
Wartości wyjściowe (średnia)	92,13	90,87	89,12
Zmiany od wartości wyjściowych ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczą substancją czynną (95% CI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=raz na dobę, QW=raz w tygodniu, N = liczba pacjentów, CI = przedział ufności

^a Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Means) i różnice pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych w 28 tygodniu są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem leczenia, regionu, wyjściowej wartości HbA1c (<9,0% lub ≥9,0%), tygodnia, zależności leczenia od tygodnia określanych jako czynniki stałe, a wartość bazowa jako współzmienna.

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

Wartości p są wszystkimi wartościami p skorygowanymi względem wielokrotnych porównań. Analiza nie obejmuje pomiarów po zastosowaniu doraźnej terapii ratunkowej i po przedwczesnym przerwaniu leczenia badanym produktem leczniczym.

Stężenie glukozy na czczo

Stosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej do leczenia samą metforminą (dapagliflozyna 10 mg raz na dobę lub dapagliflozyna 5 mg dwa razy na dobę) lub do leczenia metforminą w skojarzeniu z sytagliptyną, pochodną sulfonylomocznika lub do leczenia insuliną powodowało statystycznie istotne zmniejszenie FPG (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) w porównaniu z placebo (-0,58 do 0,18 mmol/l [-10,4 do 3,3 mg/dl]) po 16 tygodniach (dapagliflozyna 5 mg dwa razy na dobę)

lub po 24 tygodniach. Efekt taki wystąpił już w 1. tygodniu terapii i utrzymywał się w przedłużonym badaniu do 104. tygodnia.

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

W specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i $eGFR \geq 45$ do < 60 ml/min/1,73 m² wykazano, że leczenie dapagliflozyną powodowało zmniejszenie FPG w tygodniu 24.: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) w porównaniu do -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) w grupie placebo ($p=0,001$).

Stężenie glukozy po posiłku

Stosowanie dapagliflozyny w dawce 10 mg jako terapii dodanej do leczenia sytagliptyną z metforminą doprowadziło do zmniejszenia stężenia glukozy w 2 godzinie po posiłku (w teście doustnego obciążenia glukozą) po 24 tygodniach, które utrzymywało się do 48. tygodnia.

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

Masa ciała

Stosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej w skojarzeniu z samą metforminą, lub z metforminą w skojarzeniu z sytagliptyną, pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną (ze stosowaniem dodatkowych leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi, w tym metforminy lub bez) powodowało statystycznie znaczne zmniejszenie masy ciała po 24 tygodniach ($p < 0,0001$, tabele 4, 5 i 6). Działanie to utrzymywało się w badaniach długotrwałych. Po 48 tygodniach różnica masy ciała przy stosowaniu dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą i z sytagliptyną względem placebo wynosiła -2,07 kg.

Po 102 tygodniach, różnica masy ciała między terapią dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z placebo, lub w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z placebo wyniosła odpowiednio -2,14 oraz -2,88 kg.

Dapagliflozyna jako terapia dodana do leczenia metforminą w aktywnie kontrolowanym badaniu równoważności, spowodowała istotną statystycznie zmianę masy ciała, w porównaniu z glipizydem, o -4,65 kg po 52 tygodniach ($p < 0,0001$, Tabela 3), która utrzymała się do 104 oraz 208 tygodnia (odpowiednio -5,06 kg i -4,38 kg).

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję masy ciała w porównaniu do każdej substancji czynnej stosowanej osobno (Tabela 8).

W 24 tygodniowym badaniu na 182 ochotnikach z cukrzycą, w którym zastosowano dwuenergetyczną absorpcjometrię rentgenowską (ang. *dual energy X-ray absorptiometry* - DXA), w celu oceny składu ciała, w przypadku stosowania dapagliflozyny w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą wykazano zmniejszenie w porównaniu z placebo plus metformina, w zakresie masy ciała i masy tkanki tłuszczowej zmierzonych za pomocą DXA raczej niż masy tkanki mięśniowej (tzw. beztłuszczowej masy ciała) lub utraty płynów. Leczenie dapagliflozyną 10 mg w skojarzeniu z metforminą powodowało ilościowe (numeryczne) zmniejszenie trzewnej tkanki tłuszczowej w porównaniu ze stosowaniem placebo i metforminy, co wykazano w podbadaniu obejmującym wykorzystanie rezonansu magnetycznego.

Ciśnienie tętnicze krwi

Wstępnie zdefiniowana sumaryczna analiza 13 badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazała, że stosowanie 10 mg dapagliflozyny powodowało zmianę ciśnienia skurczowego względem wartości początkowych o -3,7 mmHg, a rozkurczowego o -1,8 mmHg w porównaniu z odpowiednio -

0,5 mmHg i -0,5 mmHg w przypadku placebo po 24 tygodniach. Podobną redukcję obserwowano po 104 tygodniach.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję ciśnienia skurczowego w 28 tygodniu (-4,3 mmHg) w porównaniu do samej dapagliflozyny (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) i samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

W dwóch 12-tygodniowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo obejmujących łącznie 1 062 pacjentów z nieodpowiednio wyrównaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym (pomimo uprzednio stosowanych stałych dawek inhibitorów konwertazy angiotensyny lub sartanów w jednym badaniu i stosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny lub sartanów z dodatkowym leczeniem przeciwnadciśnieniowym w drugim badaniu) było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg lub placebo. W obydwu badaniach, po 12 tygodniach, dapagliflozyna w dawce 10 mg w dołączeniu do dotychczas stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego, prowadziła do poprawy HbA1c i obniżyła odpowiednio skorygowane o placebo skurczowe ciśnienie tętnicze średnio o 3,1 i 4,3 mmHg.

W specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i $eGFR \geq 45$ do < 60 ml/min/1,73 m² wykazano, że leczenie dapagliflozyną powodowało zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej w tygodniu 24.: -4,8 mmHg w porównaniu z -1,7 mmHg w grupie placebo ($p < 0,05$).

Pacjenci z wartością początkową HbA1c $\geq 9\%$

W określonej a priori analizie pacjentów z wartością początkową HbA1c $\geq 9,0\%$ stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg, stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie HbA1c po 24 tygodniach terapii dodanej do leczenia metforminą (skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej: -1,32% w przypadku dapagliflozyny oraz -0,53% w przypadku placebo).

Kontrola glikemii u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek CKD3A ($eGFR \geq 45$ do < 60 ml/min/1,73 m²)

Skuteczność dapagliflozyny oceniano w specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i $eGFR \geq 45$ do < 60 ml/min/1,73 m², u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w wyniku standardowego postępowania. Leczenie dapagliflozyną spowodowało zmniejszenie stężenia HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 9.).

Tabela 9. Wyniki uzyskane po 24 tygodniach w badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą i eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozyna^a 10 mg	Placebo^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Wartość początkowa (średnia)	8,35	8,03
Zmiana względem wartości początkowej ^b	-0,37	-0,03
Różnica względem placebo ^b	-0,34*	
(95% CI)	(-0,53, -0,15)	
Masa ciała (kg)		
Wartość początkowa (średnia)	92,51	88,30
Zmiana procentowa względem wartości początkowej ^c	-3,42	-2,02
Różnica w zmianie procentowej względem placebo ^c	-1,43*	
(95% CI)	(-2,15, -0,69)	

^a Metformina lub metforminy chlorowodorek stanowiły część standardowego leczenia u 69,4% i 64,0% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i placebo.

^b Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości początkowej

^c Obliczona na podstawie średniej z metody najmniejszych kwadratów skorygowanej dla wartości początkowej

* p<0,001

Wyniki leczenia w układzie sercowo-naczyniowym i nerkach

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

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

Średni wiek populacji badania wyniósł 63,9 roku, 37,4% stanowiły kobiety. Łącznie 22,4% pacjentów miało cukrzycę od ≤ 5 lat, średni czas trwania cukrzycy wynosił 11,9 roku. Średnie stężenie HbA1c wyniosło 8,3%, a średnia wartość BMI wyniosła 32,1 kg/m².

Przed rozpoczęciem leczenia u 10,0% pacjentów występowała niewydolność serca w wywiadzie. Średnia wartość eGFR wyniosła 85,2 ml/min/1,73 m², u 7,4% pacjentów eGFR wyniósł < 60 ml/min/1,73 m², a u 30,3% pacjentów występowała mikro- lub makroalbuminuria (UACR odpowiednio ≥ 30 do ≤ 300 mg/g lub > 300 mg/g).

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

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

Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane

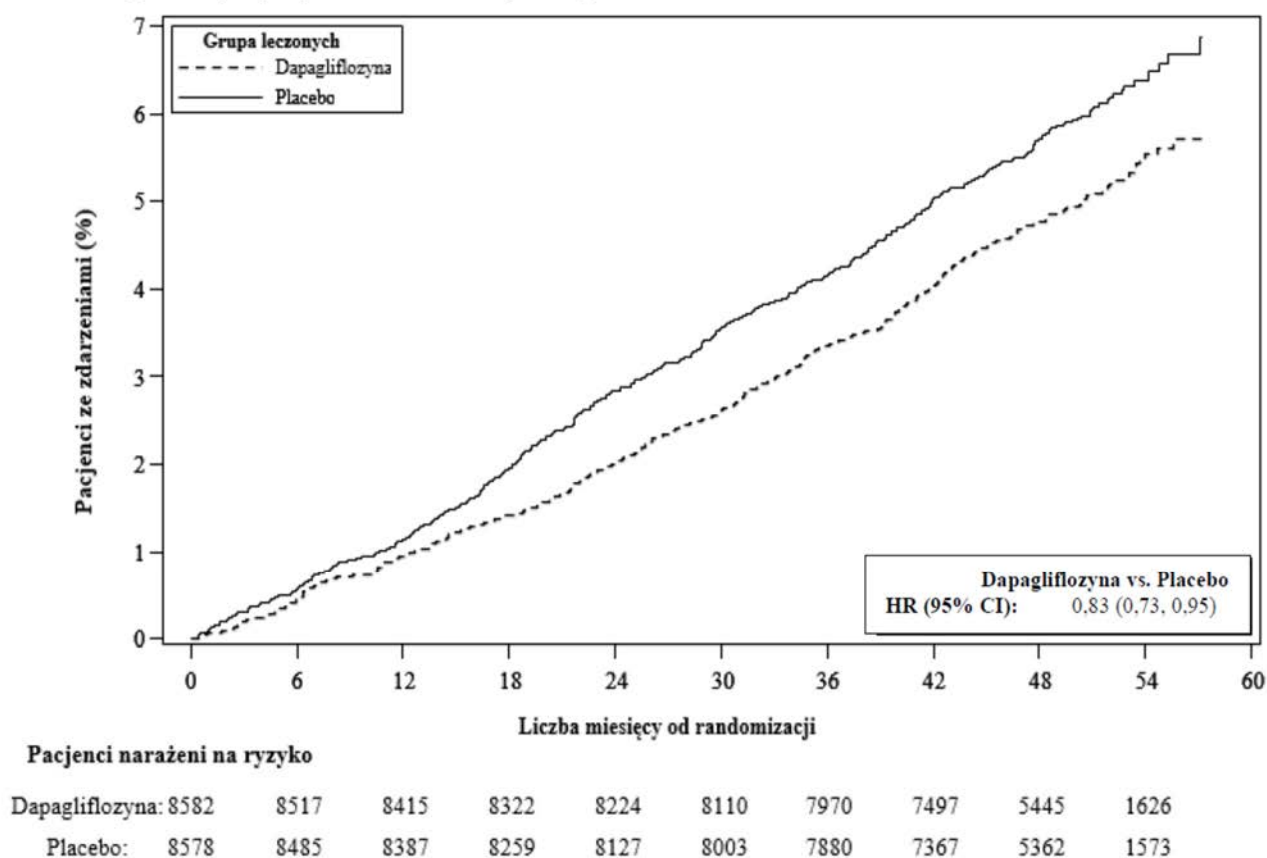
Dapagliflozyna w dawce 10 mg była nie gorsza od placebo w odniesieniu do złożonego punktu końcowego w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwinnego ($p < 0,001$ w teście jednostronnym).

Niewydolność serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

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

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

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

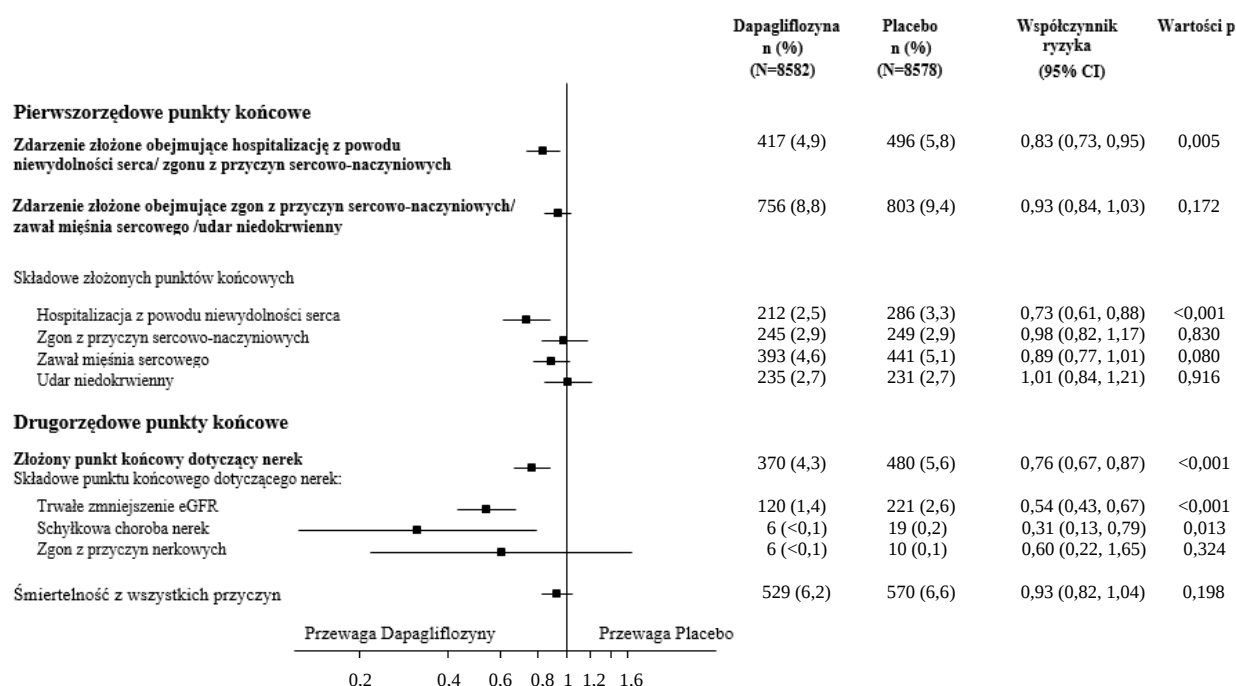


Pacjenci narażeni na ryzyko to liczba pacjentów narażonych na ryzyko na początku okresu. HR- ang. *hazard ratio* = współczynnik ryzyka CI - ang. *confidence interval* = przedział ufności.

Wyniki dotyczące pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono na Rycinie 2. Nie wykazano przewagi dapagliflozyny w porównaniu z placebo w przypadku MACE

(p=0,172). Złożony punkt końcowy dotyczący nerek i śmiertelność z wszystkich przyczyn nie były zatem testowane w ramach procedury badań potwierdzających.

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



Złożony punkt końcowy dotyczący nerek definiowano jako: utrzymujące się, potwierdzone $\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do eGFR < 60 ml/min/1,73 m² i (lub) schyłkowa choroba nerek (dializa ≥ 90 dni lub transplantacja nerki, utrzymująca się potwierdzona wartość eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) i (lub) zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych.

Wartości p w teście dwustronnym. Wartości p w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych i dla poszczególnych składowych p są wartościami nominalnymi. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia był analizowany za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Liczba pierwszych zdarzeń dla poszczególnych składowych to faktyczna liczba pierwszych zdarzeń dla każdej składowej i nie sumuje się ona z liczbą zdarzeń dotyczących złożonego punktu końcowego.

CI=przedział ufności.

Nefropatia

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

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

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

Metformina

W prospektywnym, randomizowanym (UKPDS) badaniu klinicznym określono długoterminową korzyść intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników dotyczących pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po niepowodzeniu terapii samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wystąpienia wszelkich związanych z cukrzycą powikłań w grupie przyjmujących metforminę (29,8 przypadków/1000 pacjento-lat) względem leczonych samą dietą (43,3 przypadków/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$ oraz względem leczonych pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną w monoterapii potraktowanych łącznie (40,1 przypadków/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny związanej z cukrzycą: metformina 7,5 przypadku/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 przypadków/1000 pacjento-lat, $p=0,017$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny: metformina 13,5 przypadku/1000 pacjento-lat względem leczonych samą dietą 20,6 przypadku/1000 pacjento-lat, ($p=0,011$), oraz względem leczonych pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną w monoterapii potraktowanych łącznie 18,9 przypadków/1000 pacjento-lat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 przypadków/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 przypadków/1000 pacjento-lat, ($p=0,01$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego dapagliflozyną z metforminą we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Uważa się, że produkt leczniczy złożony Raskal w tabletkach jest biorównoważny podawanym w skojarzeniu odpowiadającym dawkom dapagliflozyny oraz metforminy chlorowodoru w osobnych tabletkach.

Farmakokinetykę dapagliflozyny stosowanej w dawce 5 mg dwa razy na dobę oraz dapagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg raz na dobę porównano u zdrowych ochotników. Podawanie dapagliflozyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę skutkowało podobną ekspozycją ogólną (AUC_{ss}) w okresie 24 godzin jak w przypadku dapagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg raz na dobę. Zgodnie z przewidywaniami, w porównaniu z dawkowaniem 10 mg raz na dobę podawanie dapagliflozyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę skutkowało mniejszym stężeniem maksymalnym (C_{max}) dapagliflozyny w osoczu oraz większym stężeniem minimalnym dapagliflozyny w osoczu (C_{min}).

Interakcje z pokarmem

Podawanie tego produktu leczniczego u zdrowych ochotników po posiłku bogatotłuszczowym w porównaniu do podawania na czczo skutkowało taką samą ekspozycją zarówno na dapagliflozynę jak i na metforminę. Posiłek powodował opóźnienie wystąpienia stężeń maksymalnych o 1 do 2 godzin oraz zmniejszenie stężenia maksymalnego w osoczu o 29% w przypadku dapagliflozyny oraz o 17% w przypadku metforminy. Te zmiany nie są uważane za klinicznie istotne.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka produktu leczniczego u dzieci i młodzieży nie była badana.

Poniższe stwierdzenia odnoszą się do właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład tego produktu leczniczego.

Dapagliflozyna

Wchłanianie

Dapagliflozyna jest szybko i dobrze wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie dapagliflozyny w osoczu (C_{max}) osiągane jest zwykle w czasie do 2 godzin po podaniu na czczo. Wartości średnich geometrycznych C_{max} i AUC_{τ} dapagliflozyny w stanie stacjonarnym po

zastosowaniu dawek 10 mg raz na dobę wynosiły odpowiednio 158 ng/ml i 628 ng h/ml. Całkowita biodostępność dapagliflozyny po podaniu doustnym dawki 10 mg wynosi 78%.

Dystrybucja

Dapagliflozyna wiąże się z białkami osocza w około 91%. Wiązanie się dapagliflozyny z białkiem nie ulega zmianom w różnych stanach chorobowych (np. w niewydolności nerek lub wątroby). Średnia objętość dystrybucji dapagliflozyny w stanie stacjonarnym wynosi 118 litrów.

Metabolizm

Dapagliflozyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do 3-O-glukuronidu dapagliflozyny, który jest nieaktywnym metabolitem. Dapagliflozyny 3-O-glukuronid lub inne metabolity nie mają udziału w zmniejszaniu stężenia glukozy we krwi. Powstawanie 3-O-glukuronidu dapagliflozyny odbywa się za pośrednictwem UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie w eliminacji dapagliflozyny.

Eliminacja

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

Liniowość

Ekspozycja dapagliflozyny rośnie proporcjonalnie do zwiększania jej dawki w zakresie od 1 do 500 mg, a jej farmakokinetyka nie zmienia się w czasie podczas stosowania powtarzanych dawek dobowych w okresie do 24 tygodni.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W stanie stacjonarnym (podczas dawkowania 20 mg raz na dobę przez 7 dni) średnia ekspozycja układowa dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek była o odpowiednio 32%, 60% i 87% większa niż u osób z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek. W stanie stacjonarnym, dobowe wydalenie glukozy z moczem w wysokim stopniu zależało od czynności nerek, a wydalenie glukozy z moczem u pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtowało się następująco:

85 g na dobę u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, 52 g na dobę w przypadku łagodnej niewydolności nerek, 18 g na dobę u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek i 11 g na dobę w przypadku ciężkiej niewydolności nerek. Wpływ hemodializy na ekspozycję na dapagliflozynę nie jest znany.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B w skali Child-Pugh) średnie wartości $C_{\max}$ i AUC dapagliflozyny były odpowiednio o 12% i 36% większe niż u zdrowych ochotników z porównywalnej grupy kontrolnej. Różnice te nie są uważane za klinicznie znaczące.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) średnie wartości $C_{\max}$ i AUC były większe o odpowiednio 40% i 67% od wartości obserwowanych w porównywalnej grupie kontrolnej.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie stwierdzano klinicznie znaczącego zwiększenia ekspozycji biorąc pod uwagę tylko wiek u osób w wieku do 70 lat. Jednakże, należy oczekiwać zwiększonej ekspozycji ze względu na związane z wiekiem pogorszenie czynności nerek. Brak wystarczających danych, aby określić stopień ekspozycji na lek u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

Płeć

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

Rasa

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w ekspozycji układowej pomiędzy rasą białą, czarną lub azjatycką.

Masa ciała

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

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży nie była badana.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy t_{max} wynosi 2,5 godziny. Bezwzględna biodostępność w przypadku przyjęcia tabletki metforminy 500 mg lub 850 mg wynosi około 50-60% u osób zdrowych. Po doustnym przyjęciu dawki niewchłonięta część leku wydalona z kałem wynosi 20-30%.

Po podaniu doustnym wchłanianie metforminy podlega wysyceniu i jest niepełne. Zakłada się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy ma charakter nieliniowy. Podczas podawania metforminy w zwykle stosowanych dawkach i schematach dawkowania stan stacjonarny stężeń w osoczu jest osiągany w czasie do 24-48 godzin i wynoszą one zasadniczo mniej niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenia metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekraczały 5 µg/ml, nawet podczas stosowania dawek maksymalnych.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami jest pomijalnie małe. Metformina przenika i umiejscawia się w erytrocytach. Maksymalne stężenie we krwi jest niższe niż maksymalne stężenie w osoczu i pojawia się po mniej więcej tym samym czasie. Krwinki czerwone najwyraźniej stanowią drugorzędowy przedział dystrybucji. Średnia wartość V_d mieściła się w zakresie 63-276 litrów.

Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. U ludzi nie stwierdzono występowania jakichkolwiek metabolitów metforminy.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi >400 ml/min, co wskazuje na to, że metformina jest eliminowana w drodze filtracji kłębuszkowej oraz wydzielania kanalikowego. Po doustnym podaniu metforminy pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (stwierdzonym na podstawie pomiarów klirensu kreatyniny) okres półtrwania metforminy w osoczu i we krwi jest wydłużony, a klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do zmniejszenia klirensu kreatyniny, co prowadzi do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają przedkliniczne dane bezpieczeństwa odnoszące się do poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład produktu leczniczego Raskal.

Dapagliflozyna

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podczas dwuletnich badań nad rakotwórczością, dapagliflozyna nie powodowała indukcji nowotworów u myszy ani u szczurów, w jakichkolwiek dawkach stosowanych w tych badaniach.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

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

W badaniu toksyczności u młodych, w którym dapagliflozynę podawano bezpośrednio młodym szczurom w okresie od 21 do 90 doby po urodzeniu, obserwowano przypadki rozszerzenia miedniczek i kanalików nerkowych po zastosowaniu każdej z dawek; ekspozycja u młodocianych przy najmniejszej badanej dawce była ≥ 15 -krotnie większa niż przy maksymalnej dawce zalecanej u ludzi. Zjawiska te związane były z zależnym od dawki zwiększeniem masy nerek i makroskopowym powiększeniem nerek obserwowanym po zastosowaniu każdej z dawek. Rozszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych obserwowane u młodocianych zwierząt nie cofnęły się całkowicie w ciągu około 1-miesięcznego okresu obserwacji po podawaniu leku.

W oddzielnym badaniu dotyczącym rozwoju przed- i poporodowego, szczury-matki otrzymywały lek od 6 dnia ciąży do 21 dnia po porodzie, a młode osobniki były pośrednio narażone na działanie leku *in utero* i podczas karmienia. (Prowadzono dodatkowe badanie, aby ocenić ekspozycję na dapagliflozynę w mleku i u szczeniąt.) Zwiększoną częstość występowania lub nasilenie rozszerzenia miedniczek i kanalików nerkowych obserwowano u dorosłego potomstwa matek otrzymujących lek, ale tylko w odniesieniu do największej badanej dawki (ekspozycje dapagliflozyny u matki i młodocianego osobnika były odpowiednio 1415-krotnością i 137-krotnością wartości obserwowanych u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Dodatkowa toksyczność rozwojowa ograniczała się do zależnej od dawki redukcji masy ciała młodocianych szczurów i obserwowana była jedynie po zastosowaniu dawek ≥ 15 mg/kg/dobę (związanych z ekspozycją u młodocianych będącą ≥ 29 -krotnością wartości u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Toksyczność u matek była widoczna tylko przy zastosowaniu najwyższej badanej dawki i ograniczała się do przemijającego zmniejszenia masy ciała i konsumpcji pożywienia w czasie podania leku. Wielkość dawki, która nie powoduje dostrzegalnych efektów ubocznych (NOAEL) w zakresie toksycznego oddziaływania na rozwój, najmniejsza badana dawka, związana jest ekspozycją układową u szczura-matki, która stanowi w przybliżeniu 19-krotność wartości występującej u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki.

W dodatkowych badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików, dapagliflozynę podawano w okresach zbieżnych z podstawowymi okresami organogenezy u każdego z gatunków. U królików nie obserwowano ani toksyczności u matki ani toksycznego oddziaływania na rozwój po zastosowaniu którejkolwiek z badanych dawek; największej badanej dawce towarzyszyła ekspozycja układowa odpowiadająca 1191-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. U szczurów, dapagliflozyna nie wykazywała działania letalnego na zarodek jak i teratogenne przy ekspozycjach do 1441-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi.

Metformina

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (PH102)

Celuloza mikrokrystaliczna (PH101)

Mannitol

Kopowidon K28

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki o mocy 5 mg + 850 mg (Opadry II Orange 85F38005)

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Otoczka tabletki o mocy 5 mg + 1000 mg (Opadry II Yellow 85F32004)

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC/ PCTFE w tekturowym pudełku

Opakowania: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 120, 180 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Raskal, 5 mg + 850 mg: Pozwolenie nr

Raskal, 5 mg + 1000 mg: Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO