ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Forxiga 5 mg филмирани таблетки
Forxiga 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Forxiga 5 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 5 mg дапаглифлозин (dapagliflozin).

Помощно вещество с известно действие
Всяка таблетка от 5 mg съдържа 25 mg лактоза.

Forxiga 10 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 10 mg дапаглифлозин (dapagliflozin).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка от 10 mg съдържа 50 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Forxiga 5 mg филмирани таблетки

Жълти, двойноизпъкнали, кръгли, филмирани таблетки с диаметър 0,7 cm, с гравиран надпис „5” от едната страна и „1427” от другата страна.

Forxiga 10 mg филмирани таблетки

Жълти, двойноизпъкнали, осмоъгълни филмирани таблетки със скосени ръбове, с диагонали приблизително 1,1 и 0,8 cm и с гравиран надпис „10” от едната страна, и „1428” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Захарен диабет тип 2

Forxiga е показан при възрастни и деца на възраст 10 и повече години за лечение на недостатъчно контролиран захарен диабет тип 2 като добавка към диета и физическа активност

- като монотерапия, когато употребата на метформин се смята за неуместна поради непоносимост.

– като добавка към други лекарствени продукти за лечение на диабет тип 2.

За резултатите от проучвания по отношение на комбинация на терапии, ефекти върху гликемичния контрол, сърдечносъдовите и бъбречните събития, както и проучваните популации, вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

Сърдечна недостатъчност

Forxiga е показан при възрастни за лечение на симптоматична хронична сърдечна недостатъчност.

Хронично бъбречно заболяване

Forxiga е показан при възрастни за лечение на хронично бъбречно заболяване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Захарен диабет тип 2
Препоръчителната дозировка е 10 mg дапаглифлозин веднъж дневно.

Когато дапаглифлозин се използва в комбинация с инсулин или стимулатор на инсулиновата секреция, като сулфонилурейно производно, може да се обмисли използването на по-ниска доза инсулин или стимулатор на инсулиновата секреция, за да се намали рискът за развитие на хипогликемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

Сърдечна недостатъчност
Препоръчителната доза е 10 mg дапаглифлозин веднъж дневно.

Хронично бъбречно заболяване
Препоръчителната доза е 10 mg дапаглифлозин веднъж дневно.

Специални популации
Бъбречно увреждане
Не се изисква корекция на дозата въз основа на бъбречната функция.

Поради ограничен опит, не се препоръчва започване на лечение с дапаглифлозин при пациенти с GFR < 25 ml/min.

При пациенти със захарен диабет тип 2 глюкозопонижаващата ефикасност на дапаглифлозин е намалена, когато скоростта на гломерулна филтрация (GFR) е <45 ml/min и вероятно липсва при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане. Поради това, ако стойностите на GFR паднат под 45 ml/min, трябва да се помисли за допълнително глюкозопонижаващо лечение при пациенти със захарен диабет тип 2, ако е необходим допълнителен гликемичен контрол (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане
Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 5 mg. Ако се понася добре, дозата може да се повиши до 10 mg (вж. точки 4.4 и 5.2).

Старческа възраст (≥65 години)
Не се препоръчва корекция на дозата въз основа на възрастта.

Педиатрична популация
Не е необходима корекция на дозата за лечение на диабет тип 2 при деца на възраст 10 и повече години (вж. точка 5.1 и 5.2). Няма налични данни при деца под 10-годишна възраст. Безопасността и ефикасността на дапаглифлозин за лечение на сърдечна недостатъчност или за лечение на хронично бъбречно заболяване при деца <18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Forxiga може да се приема през устата веднъж дневно по всяко време на деня със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Дапаглифлозин не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 (вж. „Диабетна кетоацидоза“ в точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Поради ограничен опит, не се препоръчва започване на лечение с дапаглифлозин при пациенти с GFR < 25 ml/min.

Глюкозопонижаващата ефикасност на дапаглифлозин зависи от бъбречната функция, и е намалена при пациенти с GFR < 45 ml/min, а при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане най-вероятно липсва (вж. точки 4.2, 5.1 и 5.2).

В едно проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и умерена степен на бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min) по-висок процент от пациентите, лекувани с дапаглифлозин, са получили нежелани реакции, като повишение на креатинина, фосфора, паратироидния хормон (PTH) и хипотония, в сравнение с пациентите, получавали плацебо.

Чернодробно увреждане

Има ограничен опит от клинични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Експозицията на дапаглифлозин е повишена при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Употреба при пациенти с риск от обемно изчерпване и/или хипотония

Поради механизма си на действие, дапаглифлозин повишава диурезата, което може да доведе до умерено понижаване на кръвното налягане, наблюдавано в клинични проучвания (вж. точка 5.1). То може да бъде по-ясно изразено при пациенти с много високи концентрации на глюкоза в кръвта.

Трябва да се внимава при пациенти, при които понижаването на артериалното налягане, свързано с дапаглифлозин, може да е рисково, като пациенти на антихипертензивна терапия с анамнеза за хипотония или пациенти в старческа възраст.

В случаи на интеркурентни заболявания, които могат да доведат до обемно изчерпване (напр. стомашно-чревно заболяване) се препоръчва внимателно мониториране на вътресъдовия обем (напр. физикално изследване, измерване на артериалното налягане, лабораторни изследвания, включително и на хематокрита) и електролитите. Временно прекъсване на лечението с дапаглифлозин се препоръчва при пациенти, които развият обемно изчерпване, докато изчерпването се коригира (вж. точка 4.8).

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на (диабетна кетоацидоза) ДКА, включително животозастрашаващи случаи и случаи с летален изход, са докладвани при пациенти, лекувани с инхибитори на натриево-глюкозния ко-транспортер 2 (SGLT2), включително дапаглифлозин. В редица случаи състоянието е било с атипична изява, само с умерено повишени стойности на глюкозата в кръвта под 14 mmol/l (250 mg/dl).

Рискът от диабетна кетоацидоза трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, коремна болка, прекомерна жажда, затруднено дишане, объркaност, необичайна умора или сънливост. При появата на тези симптоми пациентите трябва да се изследват за кетоацидоза незабавно, независимо от нивото на кръвната глюкоза.

При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с дапаглифлозин трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни заболявания. При тези пациенти се препоръчва наблюдение на нивата на кетони. Желателно е да се измерват нивата на кетоните в кръвта, а не в урината. Лечението с дапаглифлозин може да се възобнови, когато стойностите на кетоните са нормални и състоянието на пациента се стабилизира.

Преди започване на лечение с дапаглифлозин, трябва да се вземат под внимание тези фактори от анамнезата на пациента, които могат да доведат до предиспозиция за кетоацидоза.

Пациентите, при които има по-висок риск за развитие на диабетна кетоацидоза ДКА, включват пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (напр. пациенти с диабет тип 2 с нисък С-пептид, латентен автоимунен диабет при възрастни [Latent autoimmune diabetes in adults, LADA] или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със заболявания, водещи до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти с намалена доза на инсулина и пациенти с повишена нужда от инсулин поради остро протичаща болест, операция или злоупотреба с алкохол. Инхибиторите SGLT2 трябва да се прилагат с повишено внимание при тези пациенти.

Не се препоръчва подновяване на лечението с инхибитор на SGLT2 при пациенти с анамнеза за ДКА по време на лечение с инхибитор на SGLT2, освен ако не се идентифицира и отстрани друг недвусмислен отключващ фактор.

В проучванията със захарен диабет тип 1 с дапаглифлозин ДКА се съобщава с честота „чести“. Дапаглифлозин не трябва да се използва за лечение на пациенти със захарен диабет тип 1.

Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier)

Съобщава се за постмаркетингови случаи на некротизиращ фасциит на перинеума (известен също като гангрена на Фурние) при пациенти от женски и мъжки пол, приемащи SGLT2 инхибитори (вж. точка 4.8). Това е рядко, но сериозно и потенциално животозастрашаващо събитие, което изисква спешна хирургична интервенция и лечение с антибиотици.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако изпитват комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване в областта на гениталиите или перинеума, с повишена температура или неразположение. Да се има предвид, че некротизиращият фасциит може да се предхожда от урогенитална инфекция или абсцес на перинеума. Ако съществува съмнение за гангрена на Fournier, Forxiga трябва да се прекрати и да се започне незабавно лечение (включително антибиотици и хирургично дебридиране).

Инфекции на пикочните пътища

Екскрецията на глюкоза в урината може да е свързана с повишен риск за инфекции на пикочните пътища; ето защо при лечение на пиелонефрит или уросепсис трябва да се обмисли временното спиране на приема на дапаглифлозин.

Старческа възраст (≥65 години)

При пациентите в старческа възраст може да съществува по-голям риск за обемно изчерпване, както и по-голяма вероятност да са на лечение с диуретици.

При пациенти в старческа възраст съществува по-голяма вероятност за нарушение на бъбречната функция и/или да са на лечение с антихипертензивни лекарствени продукти, които могат да причинят промени в бъбречната функция като инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-I) и ангиотензин II-тип 1 рецепторни блокери (АРБ). За пациенти в старческа възраст важат същите препоръки по отношение на бъбречната функция, както и за останалите пациенти (вж. точки 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

Сърдечна недостатъчност

Опитът с дапаглифлозин при пациенти с IV ФК по NYHA е ограничен.

Инфилтративна кардиомиопатия

Пациенти с инфилтративна кардиомиопатия не са проучвани.

Хронично бъбречно заболяване

Няма опит с дапаглифлозин за лечение на хронично бъбречно заболяване при пациенти без диабет, които нямат албуминурия. Пациентите с албуминурия може да имат повече полза от лечението с дапаглифлозин.

Ампутации на долни крайници

Наблюдава се увеличаване на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на пръст) при дългосрочни клинични проучвания при захарен диабет тип 2 с инхибитори на SGLT2. Не е известно дали това представлява ефект на класа лекарства. Важно е пациентите с диабет, да бъдат съветвани да полагат рутинни профилактични грижи за ходилата си.

Лабораторни изследвания на урина

Поради механизма на действие на Forxiga, урината на приемащите го пациенти ще е положителна за глюкоза.

Лактоза

Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Диуретици
Дапаглифлозин може да увеличи диуретичния ефект на тиазидите и на бримковите диуретици, и може да повиши риска от дехидратация и хипотония (вж. точка 4.4).

Инсулин и стимулатори на инсулиновата секреция
Инсулинът и стимулаторите на инсулиновата секреция, каквито са сулфонилурейните производни, предизвикват хипогликемия. Ето защо, когато се използват в комбинация с дапаглифлозин при пациенти със захарен диабет тип 2, може да е необходима по-ниска доза инсулин или стимулатор на инсулиновата секреция, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точки 4.2 и 4.8).

Фармакокинетични взаимодействия

Дапаглифлозин се метаболизира главно чрез глюкуониране, медиирано от UDP-глюкуронозилтрансфераза 1A9 (UGT1A9).

В *in vitro* проучвания дапаглифлозин нито инхибира цитохром P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, нито индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Ето защо, не се очаква дапаглифлозин да повлиява метаболитния клирънс на едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират от тези ензими.

Ефекти на други лекарствени продукти върху дапаглифлозин

Проведените при здрави доброволци проучвания за взаимодействия – главно при дизайн с прилагане на единична доза, предполагат, че фармакокинетиката на дапаглифлозин не се повлиява от метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, воглибоза, хидрохлоротиазид, буметанид, валсартан или симвастатин.

След едновременно приложение на дапаглифлозин с рифампицин (индуктор на различни активни транспортери и лекарствометаболизиращи ензими), се наблюдава понижение с 22% на системната експозиция (AUC) на дапаглифлозин, но без клинично значим ефект върху 24-часовата екскреция на глюкоза с урината. Не се препоръчва корекция на дозата. Не се очаква и приложението с други индуктори (напр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) да има клинично значим ефект.

След едновременно приложение на дапаглифлозин с мефенаминова киселина (инхибитор на UGT1A9) се наблюдава повишаване с 55% на системната експозиция на дапаглифлозин, без обаче това да има клинично значим ефект върху 24-часовата екскреция на глюкоза с урината. Не се препоръчва корекция на дозата.

Ефекти на дапаглифлозин върху други лекарствени продукти

Дапаглифлозин може да повиши бъбречната екскреция на литий и нивата на литий в кръвта може да се понижат. Серумната концентрация на литий трябва да се проследява по-често след започване на дапаглифлозин и промяна на дозата. Моля, насочете пациента към лекаря, предписващ литий, за да се следи серумната концентрация на литий.

В проведените при здрави доброволци проучвания за взаимодействия – главно при прилагане на единична доза, дапаглифлозин не повлиява фармакокинетиката на метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, хидрохлоротиазид, буметанид, валсартан, дигоксин (субстрат на P-gp), варфарин (S-варфарин, субстрат на CYP2C9) или на антикоагулантните ефекти на варфарин, измерени чрез INR. Комбинация от еднократна доза дапаглифлозин 20 mg и симвастатин (субстрат на CYP3A4) води до повишаване с 19% на AUC на симвастатин и повишаване с 31% на AUC на симвастатиновата киселина. Повишените експозиции на симвастатин и симвастатинова киселина не се считат за клинично значими.

Взаимодействие с 1,5-анхидроглуцитол (1,5-AG) тест

Не се препоръчва проследяване на гликемичния контрол чрез 1,5-AG тест, тъй като измерването на 1,5-AG е ненадеждно при оценката на гликемичния контрол при пациенти, приемащи SGLT2 инхибитори. Препоръчително е използването на алтернативни методи за проследяване на гликемичния контрол.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на дапаглифлозин при бременни жени. Проучванията при плъхове показват токсични ефекти върху развиващия се бъбрек през периода, съответстващ на втория и третия триместър от бременността при хора (вж. точка 5.3). Ето защо, употребата на дапаглифлозин не се препоръчва през втория и третия триместър на бременността.

При установяване на бременност лечението с дапаглифлозин следва да се прекрати.

Кърмене

Не е известно дали дапаглифлозин и/или метаболитите му се екскретират в кърмата при хора. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на дапаглифлозин/метаболитите в млякото, както и фармакологично-медиирани ефекти върху сукалчетата (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Дапаглифлозин не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на дапаглифлозин върху фертилитета при хора не е проучван. При мъжки и женски плъхове дапаглифлозин не показва ефекти върху фертилитета при нито една от тестваните дози.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Forxiga не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани за риска за развитие на хипогликемия при едновременно приложение на дапаглифлозин със сулфонилурейни производни или инсулин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Захарен диабет тип 2
В клинични проучвания при захарен диабет тип 2, повече от 15 000 пациенти са лекувани с дапаглифлозин.

Първоначалната оценка на безопасността и поносимостта е проведена в предварително уточнения сборен анализ на 13 краткосрочни (до 24 седмици) плацебо-контролирани клинични проучвания с 2 360 пациенти лекувани с 10 mg дапаглифлозин, и 2 295 пациенти с плацебо.

В проучването с дапаглифлозин за сърдечносъдов изход при захарен диабет тип 2 (проучване DECLARE, вж. точка 5.1), 8 574 пациенти получават 10 mg дапаглифлозин и 8 569 получават плацебо, с медиана на времето на експозиция 48 месеца. Общо експозицията на дапаглифлозин е 30 623 пациентогодини.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции във всички клинични проучвания са гениталните инфекции.

Сърдечна недостатъчност
В клиничното проучване с дапаглифлозин за сърдечносъдов изход при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (проучване DAPA-HF), 2 368 пациенти са лекувани с дапаглифлозин 10 mg и 2 368 пациенти са приемали плацебо за период на експозиция с медиана 18 месеца. Популацията пациенти е включвала такива със захарен диабет тип 2 и такива без диабет, както и пациенти с eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2. В проучването на дапаглифлозин за сърдечносъдови резултати при пациенти със сърдечна недостатъчност с левокамерна фракция на изтласкване > 40% (DELIVER), 3 126 пациенти са лекувани с дапаглифлозин 10 mg и 3 127 пациенти с плацебо, с медиана на времето на експозиция 27 месеца. Популацията пациенти включва пациенти със захарен диабет тип 2 и без диабет, както и пациенти с eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m^2.

Като цяло профилът на безопасност на дапаглифлозин при пациентите със сърдечна недостатъчност съответства на познатия профил на безопасност на дапаглифлозин.

Хронично бъбречно заболяване
В проучването с дапаглифлозин за оценка на резултатите по отношение на бъбреците при пациенти с хронично бъбречно заболяване (DAPA-CKD) 2 149 пациенти са лекувани с дапаглифлозин 10 mg, а 2 149 пациенти са на плацебо с медиана на времето на експозиция 27 месеца. Популацията от пациенти включва пациенти със захарен диабет тип 2 и без диабет, с eGFR ≥ 25 до ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 и с албуминурия (съотношение на албумин и креатинин в урината [UACR] ≥ 200 и ≤ 5000 mg/g). Лечението продължава, ако eGFR спадне до нива под 25 ml/min/1,73 m^2.

Общият профил на безопасност на дапаглифлозин при пациентите с хронично бъбречно заболяване съответства на познатия профил на безопасност на дапаглифлозин.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В плацебо-контролираните клинични проучвания и постмаркетинговото наблюдение са идентифицирани изброените по-долу реакции. Нито една не е дозозависима. Изброените по-долу нежелани реакции са класифицирани по честота и системо-органен клас (СОК). Категориите по честота са дефинирани както следва: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (< 1/10 000), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани реакции в плацебо-контролирани клинични проучвания[а] и от постмаркетингов опит

Системо-органен клас	**Много чести**	**Чести***	**Нечести****	**Редки**	**Много редки**
Инфекции и инфестации		Вулвовагинит, баланит и свързани с тях генитални инфекции[*б, в] Инфекции на пикочните пътища[*б, г]	Микотична инфекция[**]		Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier) [б, и]
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (при едновременна употреба със СУ лекарствен продукт или инсулин)[б]		Обемно изчерпване[б, д] Жажда[**]	Диабетна кетоацидоза (когато се използва при захарен диабет тип 2)[б,и,к]	
Нарушения на нервната система		Замаяност			
Стомашно-чревни нарушения			Констипация[**] Сухота в устата[**]		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив[й]			Ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба[*]			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Полиурия[*е]	Никтурия[**]		Тубулоинтерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Вулвовагинален сърбеж[**] Генитален сърбеж[**]		
Изследвания		Повишаване на хематокрита[ж]	Повишаване на креатинина		

		Намален бъбречен клирънс на креатинина по време на началното лечение[б] Дислипидемия[з]	в кръвта по време на началното лечение[**, б] Повишаване на уреята в кръвта[**] Намаляване на теглото[**]		

[а]В таблицата са показани данни до 24 седмици (краткосрочни), независимо от приложението на животоспасяващи лекарства за гликемичен контрол.
[б]За допълнителна информация вижте съответната подточка по-долу.
[в]„Вулвовагинит, баланит и свързани с тях генитални инфекции" включват например предварително дефинираните предпочитани термини: вулвовагинална гъбична инфекция, вагинална инфекция, баланит, генитална гъбична инфекция, вулвовагинална кандидоза, вулвовагинит, кандидозен баланит, генитална кандидоза, генитална инфекция, генитална инфекция при мъже, инфекция на пениса, вулвит, бактериален вагинит, абсцес на вулвата.
[г]Инфекция на пикочните пътища включва следните предпочитани термини, изброени по реда на честотата на съобщаване: инфекция на пикочните пътища, цистит, инфекция на пикочните пътища, причинена от Escherichia, инфекция на пикочо-половите пътища, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция на бъбреците и простатит.
[д]„Обемно изчерпване" включва например предварително дефинираните предпочитани термини: дехидратация, хиповолемия, хипотония.
[е]"Полиурия" включва предпочитаните термини: полакиурия, полиурия, повишена продукция на урина.
[ж]Средната промяна на хематокрита в сравнение с изходната стойност е 2,30% за 10 mg дапаглифлозин спрямо -0,33% за плацебо. Стойности на хематокрита >55% се съобщават при 1,3% от участниците, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, в сравнение с 0,4% при участниците на плацебо.
[з]Средната промяна в проценти в сравнение с изходната стойност за 10 mg дапаглифлозин спрямо плацебо са съответно: общ холестерол 2,5% спрямо 0,0%; HDL-холестерол 6,0% спрямо 2,7%; LDL-холестерол 2,9% спрямо -1,0%; триглицериди –2,7% спрямо -0,7%.
[и]Вижте точка 4.4.
[й]Нежелана реакция, регистрирана в постмаркетинговото наблюдение. Обрив включва следните предпочитани термини, изброени според честотата в клиничните проучвания: обрив, генерализиран обрив, пруритозен обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, пустулозен обрив, везикуларен обрив и еритематозен обрив. В активните и плацебо-контролирани клинични проучвания (дапаглифлозин N=5 936, пълна извадка N=3 403), честотата на обрив е подобна за дапаглифлозин (1,4%) и за цялата извадка (1,4%), съответно.
[к] Съобщено в проучването за сърдечносъдов изход при пациенти със захарен диабет тип 2 (DECLARE). Честотата е на годишна база.
*Съобщени при ≥2% от участниците и с ≥1% повече и най-малко 3-ма участници повече при пациентите, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, в сравнение с плацебо.
**Съобщени от изследователя като възможно свързани, вероятно свързани или свързани с лечението и съобщени при ≥0,2% и с ≥0,1% повече и поне 3-ма участници повече от пациентите, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, в сравнение с получавалите плацебо пациенти.

Описание на избрани нежелани реакции

Вулвовагинит, баланит и сродни генитални инфекции
В сборния анализ на 13 проучвания за безопасност, вулвовагинит, баланит и сродни генитални инфекции се съобщават при 5,5% и 0,6% от участниците, получаващи съответно 10 mg дапаглифлозин и плацебо. Повечето инфекции са леки до умерено тежки и участниците се повлияват от начален курс на стандартно лечение, като рядко се стига до преустановяване на лечението с дапаглифлозин. Тези инфекции са по-чести при жени (съответно 8,4% и 1,2% за дапаглифлозин и плацебо), а при участниците с анамнеза за предходни такива съществува по-голяма вероятност за развитие на рецидив на инфекцията.

В проучването DECLARE, броят на пациентите със сериозни нежелани събития на генитални инфекции е малък и балансиран: 2 пациенти във всяка от групите на дапаглифлозин и плацебо.

В проучването DAPA-HF от пациентите в групата на лечение с дапаглифлозин няма съобщени като сериозни нежелани събития генитални инфекции, а в групата на плацебо е съобщен един случай. Имало е 7 (0,3%) пациенти от групата на дапаглифлозин с нежелани събития, довели до преустановяване поради генитални инфекции и нито един от групата на плацебо. В проучването DELIVER един (< 0,1%) пациент във всяка група на лечение съобщава за сериозно нежелано събитие, свързано с генитална инфекция. Има 3 (0,1%) пациенти с нежелани събития, довели до прекратяване на лечението поради генитална инфекция, в групата на дапаглифлозин и нито един в групата на плацебо.

В проучването DAPA-CKD има 3 случая (0,1%) на пациенти със сериозни нежелани събития на генитални инфекции в групата с дапаглифлозин и нито един случай в групата на плацебо. Има 3 (0,1%) пациенти с нежелани събития, водещи до преустановяване на лечението поради генитални инфекции, в групата с дапаглифлозин и нито един в групата на плацебо. Сериозни нежелани събития с генитални инфекции или нежелани събития, водещи до преустановяване поради генитални инфекции, не се съобщават при нито един пациент без диабет.

Съобщава се за случаи на фимоза/придобита фимоза, едновременно с генитални инфекции, в някои случаи с необходимост от циркумцизия.

Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier)
Съобщава се за постмаркетингови случаи на гангрена на Fournier при пациенти приемащи SGLT2 инхибитори, включително дапаглифлозин (вж. точка 4.4).

В проучването DECLARE при 17 160 пациенти със захарен диабет тип 2 и медиана на времето на експозиция 48 месеца, се съобщават общо 6 случая на гангрена на Fournier, един в групата на лечение с дапаглифлозин и 5 в групата на плацебо.

Хипогликемия
Честотата на развитие на хипогликемия зависи от вида на основното лечение, използвано в клинични проучвания при захарен диабет.

В проучванията на дапаглифлозин като монотерапия, както и като допълнение към метформин или към ситаглиптин (със или без метформин), честотата на незначителни епизоди на хипогликемия е сходна (< 5%) в различните терапевтични групи, включително и плацебо, до 102 седмици на лечение. Във всички проучвания значимите епизоди на хипогликемия са нечести и със сравними честоти в групите на дапаглифлозин или плацебо. В проучванията с добавяне към лечение със сулфонилурейно производно или добавяне при лечение с инсулин честотите на развитие на хипогликемия са по-високи (вж. точка 4.5).

В проучване с добавяне на дапаглифлозин към лечение с глимепирид на седмица 24-а и 48-а, съобщенията за незначителни епизоди на хипогликемия са с по-висока честота в групата на лечение с 10 mg дапаглифлозин плюс глимепирид (съответно 6,0% и 7,9%), отколкото в групата на плацебо плюс глимепирид (съответно 2,1% и 2,1%).

В проучване с добавяне на дапаглифлозин към лечение с инсулин се съобщават епизоди на значителна хипогликемия при 0,5% и 1,0% от участниците, лекувани с 10 mg дапаглифлозин плюс инсулин, съответно на 24-а и 104-а седмици , и при 0,5% от участниците, лекувани с плацебо плюс инсулин на 24-а и 104-а седмици . На 24-а и 104-а седмици се съобщават епизоди на незначителна хипогликемия, съответно при 40,3% и 53,1% от участниците, получаващи 10 mg дапаглифлозин плюс инсулин, и при 34,0% и 41,6% от участниците, получаващи плацебо плюс инсулин.

В проучване с добавяне на дапаглифлозин към лечение с метформин и сулфонилурейно производно до 24 седмици, не са докладвани големи епизоди на хипогликемия. Докладвани са малки епизоди на хипогликемия при 12,8% от участниците, които получават 10 mg дапаглифлозин плюс метформин и сулфонилурейно производно, и при 3,7% от участниците, които получават плацебо плюс метформин и сулфонилурейно производно.

Не се наблюдава повишен риск от значима хипогликемия при лечение с дапаглифлозин в сравнение с плацебо в проучването DECLARE. Значими събития на хипогликемия се съобщават при 58 (0,7%) пациенти, лекувани с дапаглифлозин и 83 (1,0%) пациенти на плацебо.

В проучването DAPA-HF събития на значима хипогликемия се съобщават при 4 (0,2%) пациенти в двете групи – тази на дапаглифлозин и тази на плацебо, като са наблюдавани само при пациенти със захарен диабет тип 2. В проучването DELIVER се съобщават големи събития на хипогликемия при 6 (0,2%) пациенти в групата на дапаглифлозин и 7 (0,2%) в групата на плацебо. Големи събития на хипогликемия са наблюдавани само при пациенти със захарен диабет тип 2.

В проучването DAPA-CKD се съобщават събития на тежка хипогликемия при 14 (0,7%) пациенти в групата с дапаглифлозин и 28 (1,3%) пациенти в групата на плацебо, които са наблюдавани само при пациенти със захарен диабет тип 2.

Обемно изчерпване
В сборния анализ на 13 проучвания за безопасност реакции, които предполагат обемно изчерпване (включващи съобщения за дехидратация, хиповолемия или хипотония), се съобщават съответно при 1,1% и 0,7% от пациентите, получаващи 10 mg дапаглифлозин и плацебо; сериозни реакции са настъпили при <0,2% от пациентите, като са равномерно разпределени между 10 mg дапаглифлозин и плацебо (вж. точка 4.4).

В проучването DECLARE броят на пациентите със събития, които предполагат обемно изчерпване, е балансиран между групите на лечение – съответно 213 (2,5%) и 207 (2,4%) в групите на дапаглифлозин и плацебо. Сериозни нежелани събития се съобщават съответно при 81 (0,9%) и 70 (0,8%) в групите на дапаглифлозин и плацебо. Събитията като цяло са балансирани между групите на лечение в подгрупите по възраст, употреба на диуретици, артериално налягане и употреба на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-I)/ блокери на тип 1 рецептор за ангиотензин II (ARB). При пациенти с eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 на изходно ниво има 19 събития със сериозна нежелана реакция, показваща обемно изчерпване, в групата на дапаглифлозин и 13 събития в групата на плацебо.

В проучването DAPA-HF броят на пациентите с данни, показателни за обемно изчерпване, е 170 (7,2%) в групата на дапаглифлозин и 153 (6,5%) в групата на плацебо. Имало е по-малък брой пациенти със сериозни събития, включващи симптоми, показателни за обемно изчерпване, в групата на дапаглифлозин (23 [1,0%]) в сравнение с групата на плацебо (38 [1,6%]). Резултатите са подобни, независимо от наличието на захарен диабет и стойността на eGFR на изходно ниво. В проучването DELIVER броят на пациентите със сериозни събития със симптоми, предполагащи обемно изчерпване, е 35 (1,1%) в групата на дапаглифлозин и 31 (1,0%) в групата на плацебо.

В проучването DAPA-CKD броят на пациентите със събития, предполагащи обемно изчерпване, са 120 (5,6%) в групата с дапаглифлозин и 84 (3,9%) в групата на плацебо. Има 16 (0,7%) пациенти със сериозни събития, включващи симптоми, предполагащи обемно изчерпване, в групата с дапаглифлозин и 15 (0,7%) пациенти в групата на плацебо.

Диабетна кетоацидоза при захарен диабет тип 2
В проучването DECLARE с медиана на времето на експозиция 48 месеца, събития на ДКА се съобщават при 27 пациенти в групата на 10 mg дапаглифлозин и 12 пациенти в групата на плацебо. Събитията възникват равномерно разпределени през периода на проучването. От 27 пациенти със събития на ДКА в групата на дапаглифлозин, 22 са били на съпътстващо лечение с инсулин по време на събитието. Отключващите фактори за ДКА отговарят на очакваните при популацията със захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.4).

В проучването DAPA-HF събития на ДКА са съобщени при 3 пациенти със захарен диабет тип 2 от групата на лечение с дапаглифлозин и при нито един от групата на плацебо. В проучването DELIVER се съобщават събития на ДКА при 2 пациенти със захарен диабет тип 2 в групата на дапаглифлозин и при нито един в групата на плацебо.

В проучването DAPA-CKD събития на ДКА не се съобщават при нито един пациент в групата с дапаглифлозин, но се съобщават при 2 пациенти със захарен диабет тип 2 в групата на плацебо.

Инфекции на пикочните пътища
В сборния анализ на 13 проучвания за безопасност съобщенията за инфекции на пикочните пътища са по-чести при пациенти на 10 mg дапаглифлозин, отколкото на плацебо (съответно 4,7% спрямо 3,5%; вж. точка 4.4). Повечето инфекции са били леки до умерено тежки и пациентите са се повлияли от първоначалния курс стандартно лечение, като рядко са водели до спиране на лечението с дапаглифлозин. Тези инфекции са по-чести при жени, а при пациентите с анамнеза за такива съществува по-голяма вероятност за развитие на рецидив на инфекцията.

В проучването DECLARE, сериозни събития на инфекции на пикочните пътища се съобщават по-рядко за 10 mg дапаглифлозин в сравнение с плацебо, съответно 79 (0,9%) събития спрямо 109 (1,3%) събития.

В проучването DAPA-HF, броят на пациентите със сериозни нежелани събития на инфекции на пикочните пътища е 14 (0,6%) в групата на дапаглифлозин и 17 (0,7%) в групата на плацебо. Във всяка една от групите е имало по 5 (0,2%) пациенти с нежелани събития, довели до преустановяване на участието им поради инфекции на пикочните пътища. В проучването DELIVER броят на пациентите със сериозни нежелани събития, свързани с инфекции на пикочните пътища, е 41 (1,3%) в групата с дапаглифлозин и 37 (1,2%) в групата с плацебо. Пациентите с нежелани събития, довели до преустановяване на лечението поради инфекции на пикочните пътища, са 13 (0,4%) в групата на дапаглифлозин и 9 (0,3%) в групата на плацебо.

В проучването DAPA-CKD броят на пациентите със сериозни нежелани събития на инфекции на пикочните пътища са 29 (1,3%) в групата с дапаглифлозин и 18 (0,8%) в групата на плацебо. Има 8 (0,4%) пациенти с нежелани събития, водещи до преустановяване на лечението поради инфекции на пикочните пътища, в групата с дапаглифлозин и 3 (0,1%) в групата на плацебо. Броят на пациентите без диабет, съобщаващи за сериозни нежелани събития на инфекции на пикочните пътища или нежелани събития, водещи до преустановяване на лечението поради инфекции на пикочните пътища, е подобен между групите на лечение (6 [0,9%] спрямо 4 [0,6%] за сериозните нежелани събития и 1 [0,1%] спрямо 0 за нежеланите събития, водещи до преустановяване на лечението, съответно в групите с дапаглифлозин и плацебо).

Повишен креатинин
Нежеланите реакции, свързани с повишен креатинин, са групирани (напр. намален бъбречен клирънс на креатинина, бъбречно увреждане, повишен креатинин в кръвта и намалена скорост на гломерулна филтрация). В данните за безопасност от 13-те проучвания, тази група реакции е съобщена при 3,2% и 1,8% от пациентите, получавали съответно 10 mg дапаглифлозин и плацебо. При пациентите с нормална бъбречна функция или бъбречно увреждане в лека степен (изходни стойности на eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2), тази група реакции се съобщава при 1,3% и

0,8% от пациентите, получавали съответно 10 mg дапаглифлозин и плацебо. Тези реакции са по-чести при пациентите с изходни стойности на eGFR ≥30 и <60 ml/min/1,73 m^2 (18,5% 10 mg дапаглифлозин спрямо 9,3% плацебо).

Допълнителната оценка при пациенти с нежелани събития, свързани с бъбреците показва, че повечето са имали промени в серумния креатинин от ≤ 44 микромола/l (≤0,5 mg/dl), спрямо изходните стойности. Повишението на креатинина обикновено е преходно при продължително лечение или обратимо след преустановяване на лечението.

В проучването DECLARE, включващо пациенти в старческа възраст и пациенти с бъбречно увреждане (eGFR по-малко от 60 ml/min/1,73 m^2), eGFR намалява с течение на времето и в двете групи на лечение. След 1 година, средната eGFR е леко понижена, а след 4 години, средната eGFR е леко повишена в групата на дапаглифлозин в сравнение с групата на плацебо.

В проучванията DAPA-HF и DELIVER eGFR е намалявала във времето и в двете групи – на дапаглифлозин и на плацебо. В DAPA-HF първоначалното понижаване на средната стойност на eGFR е -4.3 ml/min/1,73 m^2 в групата на дапаглифлозин и -1.1 ml/min/1,73 m^2 в групата на плацебо. След 20 месеца, промяната на eGFR спрямо изходното ниво е подобна в двете групи: -5,3 ml/min/1,73 m^2 при групата на дапаглифлозин и -4.5 ml/min/1,73 m^2 при групата на плацебо. В DELIVER намалението на средната eGFR след един месец е -3,7 ml/min/1,73 m^2 в групата на дапаглифлозин и -0,4 ml/min/1,73 m^2 в групата на плацебо. След 24 месеца промяната на eGFR спрямо изходното ниво е сходна между групите на лечение: -4,2 ml/min/1,73 m^2 в групата на дапаглифлозин и -3,2 ml/min/1,73 m^2 в групата на плацебо.

В проучването DAPA-CKD eGFR намалява с времето както в групата с дапаглифлозин, така и в групата на плацебо. Началното (ден 14) намаление на средната eGFR е -4,0 ml/min/1,73 m^2 в групата с дапаглифлозин и -0,8 ml/min/1,73 m^2 в групата на плацебо. След 28 месеца промяната на eGFR спрямо изходното ниво е -7,4 ml/min/1,73 m^2 в групата с дапаглифлозин и -8,6 ml/min/1,73 m^2 в групата на плацебо.

Педиатрична популация

В клинично проучване е установено, че профилът на безопасност на дапаглифлозин при деца на възраст 10 и повече години със захарен диабет тип 2 (вж. точка 5.1) е подобен на наблюдавания при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

При здрави доброволци, дапаглифлозин, приет перорално в еднократни дози до 500 mg (50 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при хора), не показва токсичност. Тези доброволци са имали откриваема глюкоза в урината за период от време, съответстващ на приетата доза (поне 5 дни за 500 mg), като няма съобщения за дехидратация, хипотония или електролитен дисбаланс, както и клинично значими ефекти върху QTc-интервала. Честотата на развитие на хипогликемия е сходна с тази при прием на плацебо. В клинични проучвания, в които еднократни дневни дози до 100 mg (10 пъти по-високи от

максималната препоръчителна дневна доза при хора) са прилагани в продължение на 2 седмици при здрави доброволци и пациенти със захарен диабет тип 2, честотата на развитие на хипогликемия е малко по-висока, отколкото при прием на плацебо и не е дозозависима. Честотите на нежелани събития, включително дехидратация или хипотония, са сходни с тези при прием на плацебо и липсват клинично значими дозозависими промени в лабораторните параметри, включително серумните електролити и биомаркерите за бъбречна функция.

В случай на предозиране, трябва да се започне поддържащо лечение, в зависимост от клиничното състояние на пациента. Отстраняването на дапаглифлозин чрез диализа не е проучвано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2), АТС код: A10BK01

Механизъм на действие
Дапаглифлозин е мощен (K_i: 0,55 nM), селективен и обратим инхибитор на SGLT2.

Инхибирането на SGLT2 от дапаглифлозин намалява реабсорбцията на глюкоза от гломерулния филтрат в проксималните бъбречни тубули със съпътстващо намаляване на реабсорбцията на натрий, което води до екскреция на глюкоза с урината и осмотична диуреза. Дапаглифлозин, следователно, повишава доставянето на натрий към дисталните тубули, което повишава тубулогломерулната обратна връзка и намалява интрагломерулното налягане. Това, в комбинация с осмотичната диуреза, води до намаляване на обемното претоварване, понижено кръвно налягане и понижено преднатоварване и следнатоварване, което може да има благоприятни ефекти върху ремоделирането на сърцето и диастолната функция, и запазването на бъбречната функция. Ползите на дапаглифлозин по отношение на сърцето и бъбреците не зависят само от глюкозопонижаващия ефект и не се ограничават само до пациенти със захарен диабет, както е демонстрирано в проучванията DAPA-HF, DELIVER и DAPA-CKD. Другите ефекти включват повишение на хематокрита и намаляване на телесното тегло.

Дапаглифлозин подобрява стойностите на глюкозата в кръвта както постпрандиално, така и на гладно, чрез намаляване на бъбречната реабсорбция на глюкоза, което води до екскреция на глюкоза с урината. Тази екскреция с урината (глюкозуретичен ефект) се наблюдава след първата доза, запазва се през 24-часовия дозов интервал и през цялото лечение. Количеството глюкоза, което се отстранява чрез бъбреците по този механизъм, зависи от концентрацията на глюкозата в кръвта и скоростта на гломерулна филтрация (GFR). Ето защо при пациенти с нормална кръвна глюкоза има малка вероятност дапаглифлозин да доведе до хипогликемия. Дапаглифлозин не повлиява нормалната ендогенна продукция на глюкоза в отговор на хипогликемия. Дапаглифлозин действа независимо от инсулиновата секреция и ефектите на инсулина. В клиничните проучвания с дапаглифлозин се установява подобрение по отношение на хомеостатичния модел за оценка на бета-клетъчната функция (бета-клетъчен HOMA).

SGLT2 се експресира селективно в бъбреците. Дапаглифлозин не инхибира други глюкозни транспортери, които са важни за транспорта на глюкозата в периферните тъкани и е с >1 400 пъти по-голям афинитет към SGLT2, отколкото към SGLT1 – основният транспортер в червата, отговорен за резорбцията на глюкоза.

Фармакодинамични ефекти

След приложение на дапаглифлозин при здрави доброволци и пациенти със захарен диабет тип 2 е наблюдавано повишаване на количеството екскретирана в урината глюкоза. При пациенти със захарен диабет тип 2, приемали дапаглифлозин с доза 10 mg дневно в продължение на 12 седмици, е установена екскреция в урината на 70 g глюкоза дневно (съответстващи на 280 kcal дневно). Данни за поддържане на екскрецията на глюкоза са наблюдавани при пациенти със захарен диабет тип 2, приемали 10 mg дапаглифлозин дневно в продължение на до 2 години.

Екскрецията на глюкоза с урината при прием на дапаглифлозин води също така до осмотична диуреза и увеличаване на обема на урината при пациенти със захарен диабет тип 2. Повишаването на обема на урината при пациенти със захарен диабет тип 2, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, се поддържа на 12-ата седмица, като възлиза приблизително на 375 ml дневно. Повишаването на обема на урината е свързано с леко и преходно повишаване на екскрецията на натрий с урината, което не е свързано с промени в концентрацията на натрий в серума.

Екскрецията на пикочна киселина с урината също се повишава преходно (за 3-7 дни) и се съпровожда от трайно понижаване на серумната концентрация на пикочна киселина. На 24-ата седмица понижаването на серумната концентрация на пикочната киселина варира от -48,3 до -18,3 микромола/l (-0,87 до -0,33 mg/dl).

Клинична ефикасност и безопасност

Захарен диабет тип 2

Подобряването на гликемичния контрол и намаляването на сърдечносъдовата и бъбречната заболеваемост и смъртност са неразделна част от лечението на захарен диабет тип 2.

Четиринадесет двойнослепи, рандомизирани, контролирани клинични проучвания са проведени при 7 056 възрастни пациенти със захарен диабет тип 2, за оценка на гликемичната ефикасност и безопасност на Forxiga; 4 737 от пациентите в тези изпитвания са лекувани с дапаглифлозин. Дванадесет от изпитванията са с период на лечение от 24 седмици, 8 с дългосрочно разширение от 24 до 80 седмици (до обща продължителност на изпитването от 104 седмици), едно от изпитванията е с период на лечение от 28 седмици, и едно от изпитванията е с продължителност 52 седмици с дългосрочни разширения от 52 и 104 седмици (обща продължителност на изпитването от 208 седмици). Средната давност на диабета е от 1,4 до 16,9 години. С бъбречно увреждане в лека степен са петдесет процента (50%) от пациентите, а 11% са с умерено бъбречно увреждане. Петдесет и един процента (51%) от пациентите са мъже, 84% са бели, 8% са азиатци, 4% са чернокожи и 4% са с друга расова принадлежност. Осемдесет и един процента (81%) от пациентите са с индекс на телесна маса (BMI) ≥ 27. Освен това, две 12-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания са проведени при пациенти с неадекватно контролиран диабет тип 2 и хипертония.

Проучване за сърдечносъдов изход (DECLARE) е проведено с 10 mg дапаглифлозин в сравнение с плацебо при 17 160 пациенти със захарен диабет тип 2, със или без установено сърдечносъдово заболяване, за да се оцени ефектът върху сърдечносъдовите и бъбречните събития.

Гликемичен контрол
Монотерапия
Проведено е двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 24 седмици (с допълнителен период на удължаване) за оценка на безопасността и ефикасността на монотерапията с Forxiga при пациенти със захарен диабет тип 2 с неадекватен контрол.

Лечението с дапаглифлозин веднъж дневно води до статистически значимо (p <0,0001) понижаване на HbA1c в сравнение с плацебо (Таблица 2).

В периода на удължаване, понижаването на HbA1c се задържа до 102-ата седмица (коригирана средна промяна в сравнение с изходната стойност за 10 mg дапаглифлозин и плацебо, съответно -0,61% и -0,17%).

Таблица 2. Резултати на 24-а седмица (LOCF[а]) от плацебо-контролирано изпитване на дапаглифлозин като монотерапия

	Монотерапия	
	Дапаглифлозин 10 mg	**Плацебо**
N[б]	70	75
HbA1c (%)		
Изходна стойност (средна)	8,01	7,79
Промяна в сравнение с изходната стойност[в]	-0,89	-0,23
Разлика в сравнение с плацебо[в] (95% CI)	-0,66[*] (-0,96; -0,36)	
Пациенти (%), при които се постига:		
HbA1c <7% коригиран по изходна стойност	50,8[§]	31,6
Телесно тегло (kg)		
Изходна стойност (средна)	94,13	88,77
Промяна в сравнение с изходната стойност[в]	-3,16	-2,19
Разлика в сравнение с плацебо[в] (95% CI)	-0,97 (-2,20; -0,25)	

[а]LOCF: Екстраполация, въз основа на последното наблюдение (преди приложение на животоспасяващи лекарства при пациентите, при които са прилагани такива).
[б]Всички рандомизирани пациенти, приели поне една доза от лекарствения продукт в двойносляпо изпитване през краткосрочния двойносляп период.
[в]Средна стойност, коригирана (по метода на най-малките квадрати), спрямо изходната стойност.
[*]p-стойност <0,0001, в сравнение с плацебо.
[§]Не е правена оценка за статистическа значимост, поради последващо изследване за вторични крайни точки.

Допълваща комбинирана терапия
В 52-седмично, активно-контролирано неинфериорно проучване (с 52- и 104-седмични периоди на удължаване), добавянето на Forxiga към лечение с метформин е сравнено с добавянето на сулфонилурейно производно (глипизид) към лечение с метформин, при пациенти с неадекватен гликемичен контрол (HbA1c >6,5% и ≤10%). Резултатите показват сходно средно понижаване на стойностите на HbA1c на 52-а седмица, в сравнение с изходните, в сравнение с глипизид, което доказва не по-малка ефикасност (Таблица 3). На 104-а седмица коригираната средна промяна от изходната стойност на HbA1c е -0,32% за дапаглифлозин и -0,14% за глипизид. На 208-а седмица коригираната средна промяна от изходната стойност на HbA1c е -0,10% за дапаглифлозин и 0,20% за глипизид. На 52-а, 104-а и 208-а седмица значително по-нисък процент от пациентите в групата на лечение с Forxiga (съответно 3,5%; 4,3% и 5,0%) са получили поне един случай на развитие на хипогликемия, в сравнение с пациентите на глипизид (съответно 40,8%; 47,0% и 50,0%). Процентите на участниците, оставащи в клиничното изпитване на 104-а седмица и 208-а седмица , са 56,2% и 39,7% в групата, лекувана с дапаглифлозин, и 50,0% и 34,6% в групата, лекувана с глипизид.

Таблица 3. Резултати на 52-а седмица (LOCF[а]) в активно-контролирано проучване, сравняващо дапаглифлозин и глипизид като допълнение към лечение с метформин

Параметър	Дапаглифлозин +метформин	Глипизид +метформин
N[б]	400	401
HbA1c (%)		
Изходна стойност (средна)	7,69	7,74
Промяна в сравнение с изходната стойност[в]	-0,52	-0,52
Разлика в сравнение с глипизид+метформин[в]	0,00[г]	
(95% CI)	(-0,11; 0,11)	
Телесно тегло (kg)		
Изходна стойност (средна)	88,44	87,60
Промяна в сравнение с изходната стойност[в]	-3,22	1,44
Разлика в сравнение с глипизид+метформин[в]	-4,65[*]	
(95% CI)	(-5,14; -4,17)	

[а]LOCF: Екстраполация, въз основа на последното наблюдение.
[б]Рандомизирани и лекувани пациенти с изходна стойност и поне едно последващо определяне на ефикасност.
[в]Средна стойност, коригирана (по метода на най-малките квадрати) спрямо изходната стойност.
[г]С не по-малка ефикасност от глипизид+метформин.
[*]p-стойност <0,0001.

В сравнение с плацебо, добавянето на дапаглифлозин към лечение с метформин, глимепирид, метформин и сулфонилурейно производно, ситаглиптин (със или без метформин) или инсулин, води до статистически значимо понижаване на HbA1c на 24-а седмица (p <0,0001; таблици 4, 5 и 6).

Наблюдаваното на 24-а седмица понижение на HbA1c в проучвания с добавка при комбинирана терапия (глимепирид и инсулин), с данни до 48-а седмица (глимепирид) и до 104-а седмица (инсулин), се запазва. През 48-а седмица, когато е добавен към ситаглиптин (със или без метформин), коригираната средна промяна от изходната стойност за 10 mg дапаглифлозин и плацебо е съответно -0,30% и 0,38%. В проучването с добавяне на дапаглифлозин към лечение с метформин, понижаването на HbA1c се задържа до 102-а седмица (коригирана средна промяна в сравнение с изходната стойност за 10 mg дапаглифлозин и плацебо съответно -0,78% и 0,02%). На 104-а седмица в групата с инсулин (със или без допълнителни перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти), понижението на HbA1c е -0,71% и -0,06% коригирана средна промяна от изходната стойност, съответно за 10 mg дапаглифлозин и плацебо. На 48-а и 104-а седмици , дозата на инсулина остава стабилна в сравнение с изходната стойност при участниците, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, при средна доза от 76 IU/ден. В групата на плацебо се установява средно увеличение от 10,5 IU/ден и 18,3 IU/ден от изходната стойност (средна доза от 84 и 92 IU/ден), съответно на 48-а и 104-а седмици. Процентът на участниците, оставащи в клиничното изпитване на 104-а седмица е 72,4% за групата, лекувана с 10 mg дапаглифлозин, и 54,8% за групата на плацебо.

Таблица 4. Резултати от 24-седмични (LOCF[а]) плацебо-контролирани проучвания за добавяне на дапаглифлозин към лечение с метформин, глимепирид или ситаглиптин (със или без метформин)

	Добавка при комбинация			
	Метформин[1]		DPP-4 инхибитор (ситаглиптин[2]) ± метформин[1]	
	Дапаглифлозин 10 mg	Плацебо	Дапаглифлозин 10 mg	Плацебо
N[б]	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Изходна стойност (средна)	7,92	8,11	7,90	7,97
Промяна в сравнение с изходната стойност[в]	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Разлика в сравнение с плацебо[в] (95% CI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
Пациенти (%), при които се постига: HbA1c <7% Коригиран спрямо изходната стойност	40,6**	25,9		
Телесно тегло (kg)				
Изходна стойност (средна)	86,28	87,74	91,02	89,23
Промяна в сравнение с изходната стойност[в]	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Разлика в сравнение с плацебо[в] (95% CI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

[1]Метформин ≥1 500 mg/ден;
[2]ситаглиптин 100 mg/ден.
[а]LOCF: Екстраполация, въз основа на последното наблюдение (преди приложение на животоспасяващи лекарства при пациентите, при които са прилагани такива).
[б]Всички рандомизирани пациенти, приели поне една доза от лекарствения продукт в двойносляпото изпитване, през краткосрочния двойносляп период.
[в]Коригирана за изходната стойност по метода на най-малките квадрати.
*p-стойност <0,0001 в сравнение с плацебо+перорален лекарствен продукт за понижаване на глюкозата.
**p-стойност <0,05, в сравнение с плацебо+перорален лекарствен продукт за понижаване на глюкозата.

Таблица 5. Резултати от 24-седмични плацебо-контролирани проучвания с дапаглифлозин, добавен към лечение със сулфонилурейно производно (глимепирид) или метформин и сулфонилурейно производно

	Добавка при комбинация			
	Сулфонилурейно производно (глимепирид[1])		**Сулфонилурейно производно + метформин[2]**	
	Дапаглифлозин 10 mg	**Плацебо**	**Дапаглифлозин 10 mg**	**Плацебо**
N[а]	151	145	108	108
HbA1c (%)[б]				
Изходна стойност (средна)	8,07	8,15	8,08	8,24
Промяна спрямо изходната стойност[в]	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Разлика спрямо плацебо[в] (95% CI)	-0,68* (-0,86; -0,51)		−0,69* (−0,89; −0,49)	
Пациенти (%), при които се постига: HbA1c <7% (LOCF)[г]				
Коригиран спрямо изходната стойност	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Телесно тегло (kg) (LOCF)[г]				
Изходна стойност (средна)	80,56	80,94	88,57	90,07
Промяна спрямо изходната стойност[в]	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Разлика спрямо плацебо[в] (95% CI)	-1,54* (-2,17; -0.92)		−2,07* (−2,79; −1,35)	

[1]Глимепирид 4 mg/ден;

[2]Метформин (форми с незабавно или удължено освобождаване) ≥1 500 mg/ден, плюс максимална поносима доза, която трябва да бъде поне половината на максималната доза на сулфонилурейно производно за поне 8 седмици преди включване.

[а]Рандомизирани и лекувани пациенти с измерване на ефикасност на изходно ниво и поне едно измерване след включване.

[б]Колони 1-ва и 2-ра, HbA1c, анализиран чрез използване на LOCF (вж. бележка „г”); Колони 3-та и 4-та, HbA1c, анализиран чрез използване на LRM (вж. бележка „д”).

[в]Средна стойност, коригирана (по метода на най-малките квадрати), спрямо изходната стойност.

[г]LOCF: Екстраполация, въз основа на последното наблюдение (преди приложение на животоспасяващи лекарства при пациентите, при които са прилагани такива).

[д]LRM: Анализ на многократни лонгитудинални измервания.

*p-стойност <0,0001, спрямо плацебо+перорално(и) лекарство(а) за понижаване на глюкозата.

Таблица 6. Резултати на 24-а седмица (LOCF[а]) в плацебо-контролирано проучване на дапаглифлозин, в комбинация с инсулин (самостоятелно или в комбинация с перорален лекарствен продукт за понижаване на глюкозата)

Параметър	Дапаглифлозин 10 mg +инсулин ±перорални лекарствени продукти за понижаване на глюкозата[2]	Плацебо +инсулин ±перорални лекарствени продукти за понижаване на глюкозата[2]
N[б]	194	193
HbA1c (%)		
Изходна стойност (средна)	8,58	8,46
Промяна в сравнение с изходната стойност[в]	-0,90	-0,30
Разлика в сравнение с плацебо[в] (95% CI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Телесно тегло (kg)		
Изходна стойност (средна)	94,63	94,21
Промяна в сравнение с изходната стойност[в]	-1,67	0,02
Разлика в сравнение с плацебо[в] (95% CI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	

Средна дневна доза инсулин (IU)[1]		
Изходна стойност (средна)	77,96	73,96
Промяна в сравнение с изходната стойност[в]	-1,16	5,08
Разлика в сравнение с плацебо[в] (95% CI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Пациенти със средна редукция на дневната доза инсулин поне 10% (%)	19,7**	11,0

[а]LOCF: Екстраполация, въз основа на последното наблюдение (преди приложение на животоспасяващи лекарства при пациентите, при които са прилагани такива).
[б]Всички рандомизирани пациенти, приели поне една доза от лекарствения продукт в двойносляпото проучване, през краткосрочния двойносляп период.
[в]Средна стойност, коригирана (по метода на най-малките квадрати) спрямо изходната стойност и употребата на перорални лекарствени продукти за понижаване на глюкозата.
*p-стойност <0,0001, в сравнение с плацебо+инсулин±перорален лекарствен продукт за понижаване на глюкозата.
**p-стойност <0,05, в сравнение с плацебо+инсулин±перорален лекарствен продукт за понижаване на глюкозата.
[1]Възходящо титриране на дозата на инсулина в терапевтичните схеми (включващи бързодействащи, интермедиерни и базални инсулини) се допуска само при пациенти, покриващи дефинираните предварително критерии за глюкозата в кръвта на гладно.
[2]На изходно ниво, 50% от пациентите са били на монотерапия с инсулин; 50% са били на лечение с 1 или 2 перорални лекарствени продукта за понижаване на глюкозата, в допълнение към инсулина; от последната група 80% са приемали само метформин, 12% - метформин плюс сулфонилурейно производно, а останалите – други перорални лекарствени продукти за понижаване на глюкозата.

Комбинирана терапия с метформин при нелекувани досега пациенти
Общо 1 236 нелекувани досега с лекарството пациенти с неадекватно контролиран диабет тип 2 (HbA1c ≥7,5% и ≤12%) са взели участие в две активно-контролирани проучвания с продължителност 24 седмици, за оценка на ефикасността и безопасността на дапаглифлозин (5 mg или 10 mg) в комбинация с метформин при нелекувани досега пациенти спрямо терапия с монокомпоненти.

Лечението с дапаглифлозин 10 mg в комбинация с метформин (до 2 000 mg на ден) осигурява значителни подобрения на HbA1c в сравнение с отделните компоненти (Таблица 7), и води до по-голямо понижение на глюкозата в плазмата на гладно (в сравнение с отделните компоненти) и на телесното тегло (в сравнение с метформин).

Таблица 7. Резултати на 24-а седмица (LOCF[а]) в активно-контролирано проучване на комбинирана терапия с дапаглифлозин и метформин при нелекувани досега пациенти

Показател	Дапаглифлозин 10 mg + метформин	Дапаглифлозин 10 mg	Метформин
N[б]	211[б]	219[б]	208[б]
HbA1c (%)			
Изходна стойност (средна)	9,10	9.03	9,03
Промяна в сравнение с изходната стойност[в]	-1,98	-1,45	-1,44
Разлика в сравнение с дапаглифлозин[в] (95% CI)	−0,53* (−0,74; −0,32)		
Разлика в сравнение с метформин[в] (95% CI)	−0,54* (−0,75; −0,33)	−0,01 (−0,22; 0,20)	

[а]LOCF: Екстраполация, въз основа на последното наблюдение (преди приложение на животоспасяващи лекарства при пациентите, при които са прилагани такива).
[б]Всички рандомизирани пациенти, приели поне една доза от лекарствения продукт в двойносляпо изпитване през краткосрочния двойносляп период.
[в]Средна стойност, коригирана (по метода на най-малките квадрати), спрямо изходната стойност.
*p-стойност <0,0001.

Комбинирана терапия с екзенатид с удължено освобождаване
В едно 28-седмично, двойносляпо проучване, контролирано с активен компаратор, комбинацията на дапаглифлозин и екзенатид с удължено освобождаване (GLP-1 рецепторен агонист) се сравнява със самостоятелно приложени дапаглифлозин и екзенатид с удължено освобождаване при участници с недостатъчен гликемичен контрол само на метформин (HbA1c ≥8% и ≤12%). Във всички групи на лечение се наблюдава понижение на HbA1c в сравнение с изходните стойности. Групата с комбинирано лечение с дапаглифлозин 10 mg и екзенатид с удължено освобождаване показва по-изразено понижение на HbA1c, спрямо изходната стойност в сравнение със самостоятелното приложение на дапаглифлозин и екзенатид с удължено освобождаване (Таблица 8).

Таблица 8. Резултати от едно 28-седмично клинично проучване на дапаглифлозин и екзенатид с удължено освобождаване, спрямо дапаглифлозин самостоятелно и екзенатид с удължено освобождаване самостоятелно, в комбинация с метформин *intent to treat* пациенти)

Показател	Дапаглифлозин 10 mg QD + екзенатид с удължено освобождаване 2 mg QW	Дапаглифлозин 10 mg QD + плацебо QW	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg QW + плацебо QD
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Изходна стойност (средна)	9,29	9,25	9,26
Промяна спрямо изходната стойност[a]	-1,98	-1,39	-1,60
Средна разлика в промяната спрямо изходната стойност между комбинацията и единичния лекарствен продукт (95% CI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Участници, (%) постигнали HbA1c <7%	44,7	19,1	26,9
Телесно тегло (kg)			
Изходна стойност (средна)	92,13	90,87	89,12
Промяна спрямо изходната стойност[a]	-3,55	-2,22	-1,56
Средна разлика в промяната спрямо изходната стойност между комбинацията и единичния лекарствен продукт (95% CI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=веднъж дневно, QW=веднъж седмично, N=брой пациенти, CI=доверителен интервал.
[a]Коригираните най-малки средни квадрати (LS Means) и разликата(ите) в групите на лечение на промяната спрямо изходните стойности на 28-а седмица са моделирани с използването на смесен модел с многократни измервания (mixed model with repeated measures, MMRM), включващ взаимодействие на лечение, регион, изходна стойност на HbA1в групи (< 9,0% или ≥9,0%), седмица и лечение по седмици като фиксирани фактори и изходна стойност като ковариата.
*p <0,001, **p <0,01.
Всички P-стойности са коригирани p-стойности за многостранност.
При анализите са изключвани измерванията след спасителна терапия и след преждевременно преустановяване на изпитвания лекарствен продукт.

Глюкоза в плазмата на гладно

Лечението с 10 mg дапаглифлозин като монотерапия или като допълнителна терапия към метформин, глимепирид, метформин и сулфонилурейно производно, ситаглиптин (със или без метформин) или инсулин, води до статистически значимо понижаване на концентрацията на глюкозата в плазмата на гладно (-1,90 до -1,20 mmol/l [-34,2 до -21,7 mg/dl]), в сравнение с

плацебо (-0,33 до 0,21 mmol/l [-6,0 до 3,8 mg/dl]). Този ефект се наблюдава през първата седмица от лечението и в проучванията, продължени до 104-а седмица, се запазва.

Комбинираната терапия на дапаглифлозин 10 mg и екзенатид с удължено освобождаване води до значимо по-голямо понижение на глюкозата в плазмата на гладно на 28-а седмица : -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl) в сравнение с -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) при самостоятелно приложение на дапаглифлозин (p <0,001) и -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) при самостоятелно приложение на екзенатид (p <0,001).

В специално проучване при пациенти със захарен диабет с eGFR ≥ 45 до < 60 ml/min/1,73 m^2 лечението с дапаглифлозин показва понижение на плазмената глюкоза на гладно на 24-а седмица4: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) в сравнение с -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) за плацебо (p=0,001).

Постпрандиална глюкоза
Лечението с 10 mg дапаглифлозин, като допълнителна терапия към глимепирид, води до статистически значимо понижаване на концентрацията на глюкозата в кръвта 2 часа след хранене на 24-а седмица, като този ефект се запазва до 48-а седмица.

Лечението с 10 mg дапаглифлозин, като допълнителна терапия към ситаглиптин (със или без метформин), води до понижаване на концентрацията на глюкозата в кръвта 2 часа след хранене на 24-а седмица, като този ефект се запазва до 48-а седмица.

Комбинираната терапия на дапаглифлозин 10 mg и екзенатид с удължено освобождаване води до значимо по-голямо понижение на постпрандиалната глюкоза на 2-рия час на 28-а седмица в сравнение със самостоятелното приложение на всеки един лекарствен продукт.

Телесно тегло
Лечението с 10 mg дапаглифлозин като допълнителна терапия към метформин, глимепирид, метформин и сулфонилурейно производно, ситаглиптин (със или без метформин) или инсулин, води до статистически значимо понижаване на телесното тегло на 24-а седмица (p <0,0001, таблици 4 и 5). В дългосрочните проучвания тези ефекти се запазват. След 48 седмици, разликата при дапаглифлозин като допълнение към ситаглиптин (със или без метформин), в сравнение с плацебо, е -2,22 kg. След 102 седмици, разликата при дапаглифлозин като допълнение към метформин, в сравнение с плацебо или към инсулин, в сравнение с плацебо, е съответно -2,14 и -2,88 kg.

Като допълнителна терапия към метформин в едно активно контролирано, неинфериорно клинично изпитване, дапаглифлозин води до статистически значимо понижение на телесното тегло, в сравнение с глипизид от -4,65 kg след 52 седмици (p <0,0001, Таблица 3), което се поддържа след 104-а и 208-а седмица (съответно -5,06 kg и 4,38 kg).

Комбинацията на дапаглифлозин 10 mg и екзенатид с удължено освобождаване показва значимо по-голямо понижение на теглото в сравнение със самостоятелното приложение на всеки един лекарствен продукт (Таблица 8).

Проучване с продължителност 24 седмици, включващо 182 пациенти с диабет, и с използване на двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) за оценка на телесната структура, показва понижение за 10 mg дапаглифлозин плюс метформин, в сравнение с плацебо плюс метформин, съответно по отношение по-скоро на телесното тегло и определената с DXA мастна тъкан, отколкото по отношение на мускулната тъкан и загубата на течности. Подпроучване с използване на ЯМР показва, че в сравнение с плацебо плюс метформин, лечението с Forxiga плюс метформин води до намаляване на числената стойност на висцералната мастна тъкан.

Артериално налягане
Според предварително уточнен сборен анализ на 13 плацебо-контролирани проучвания, лечението с 10 mg дапаглифлозин води до промяна на 24-а седмица на систолното артериално налягане, в сравнение с изходната стойност с -3,7 mmHg, а на диастолното – с -1,8 mmHg, докато при прием на плацебо съответните стойности са -0,5 mmHg за систолното артериално налягане и -0,5 mmHg за диастолното. Подобно понижение е наблюдавано до 104-а седмица.

Комбинираната терапия на дапаглифлозин 10 mg и екзенатид с удължено освобождаване води до значимо по-голямо понижение на систолното артериално налягане на 28-а седмица (-4,3 mmHg) в сравнение със самостоятелното приложение на дапаглифлозин (-1,8 mmHg, p <0,05) и самостоятелното приложение на екзенатид с удължено освобождаване (-1,2 mmHg, p <0,01).

В две 12-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания, при общо 1 062 пациенти с неадекватно контролиран диабет тип 2 и хипертония (въпреки предшестващото стабилно лечение с ACE-I или ARB в едно от изпитванията, и с ACE-I или ARB плюс едно допълнително антихипертензивно лечение в другото клинично проучване), са лекувани с 10 mg дапаглифлозин или плацебо. На 12-а седмица и в двете клинични проучвания дапаглифлозин 10 mg плюс обичайното антидиабетно лечение е довело до подобрение на HbA1c и понижение на плацебо-коригираното систолно артериално налягане, съответно средно с 3,1 и 4,3 mmHg.

В специално проучване при пациенти със захарен диабет с eGFR ≥ 45 до < 60 ml/min/1,73 m^2, лечението с дапаглифлозин показва намаление на систоличното артериално налягане в седнало положение на 24-а седмица: 4,8 mmHg в сравнение с -1,7 mmHg за плацебо (p < 0,05).

Гликемичен контрол при пациенти с умерено бъбречно увреждане ХБЗ 3А (eGFR ≥ 45 до < 60 ml/min/1,73 m^2)
Ефикасността на дапаглифлозин е оценена в специално проучване при пациенти със захарен диабет и eGFR ≥ 45 до < 60 ml/min/1,73 m2 с недостатъчен гликемичен контрол със стандартна терапия. Лечението с дапаглифлозин води до намаление на HbA1c и телесното тегло в сравнение с плацебо (Таблица 9).

Таблица 9. Резултати на 24-а седмица от плацебо-контролирано проучване на дапаглифлозин при пациенти със захарен диабет и eGFR ≥ 45 до < 60 ml/min/1,73 m^2

	Дапаглифлозин[а] 10 mg	**Плацебо[а]**
N[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Изходна стойност (средна)	8,35	8,03
Промяна от изходното ниво[б]	-0,37	-0,03
Разлика спрямо плацебо[б] (95% CI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Телесно тегло (kg)		
Изходна стойност (средна)	92,51	88,30
Процентна промяна от изходното ниво[в]	-3,42	-2,02
Разлика в процентната промяна спрямо плацебо[в] (95% CI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

[а] Метформин или метформинов хидрохлорид са част от стандартната терапия при съответно 69,4% и 64.0% от пациентите в групите с дапаглифлозин и плацебо.
[б] Средна стойност, коригирана (по метода на най-малките квадрати), спрямо изходната стойност.
[в] Получено от средната стойност, коригирана (по метода на най-малките квадрати), спрямо изходна стойност.

* p<0,001

Пациенти с изходна концентрация на HbA1c ≥ 9%
Предварително уточнен анализ при пациенти с изходна концентрация на HbA1c ≥ 9,0% показва, че лечението с 10 mg дапаглифлозин води до статистически значимо понижаване на концентрацията на HbA1c на 24-а седмица и като монотерапия (коригирана средна промяна в сравнение с изходната стойност: съответно -2,04% и 0,19% за 10 mg дапаглифлозин и плацебо), и като добавка при лечение с метформин (коригирана средна промяна в сравнение с изходната стойност: съответно -1,32% и -0,53% за дапаглифлозин и плацебо).

Сърдечносъдов и бъбречен изход
Ефектът на дапаглифлозин върху сърдечносъдовите събития (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events, DECLARE) е международно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, проведено, за да се определи ефектът на дапаглифлозин в сравнение с плацебо върху сърдечносъдовия изход, когато се добави към настоящото основно лечение. Всички пациенти имат захарен диабет тип 2, както и най-малко два допълнителни сърдечносъдови рискови фактора (възраст ≥ 55 години за мъже или ≥ 60 години за жени и едно или повече от следните дислипидемия, хипертония или настоящо тютюнопушене) или установено сърдечносъдово заболяване.

От 17 160 рандомизирани пациенти, 6 974 (40,6%) имат установено сърдечносъдово заболяване а 10 186 (59,4%) нямат установено сърдечносъдово заболяване. 8 582 пациенти са рандомизирани на 10 mg дапаглифлозин и 8 578 на плацебо и са проследени с медиана 4,2 години.

Средната възраст на популацията в проучването е 63,9 години, 37,4% са жени. Общо 22,4% са с диабет ≤ 5 години, средната продължителност на диабета е 11,9 години. Средният HbA1c е 8,3% и средният BMI е 32,1 kg/m^2.

На изходно ниво 10,0% от пациентите са с анамнеза за сърдечна недостатъчност. Средната eGFR е 85,2 ml/min/1,73 m^2, 7,4% от пациентите имат eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 и 30,3% от пациентите имат микро- или макроалбуминурия (съответно UACR ≥ 30 до ≤ 300 mg/g или > 300 mg/g,).

Повечето пациенти (98%) са приемали едно или повече антидиабетни лекарствени продукти на изходното ниво, включително метформин (82%), инсулин (41%), и сулфонилурейни производни (43%).

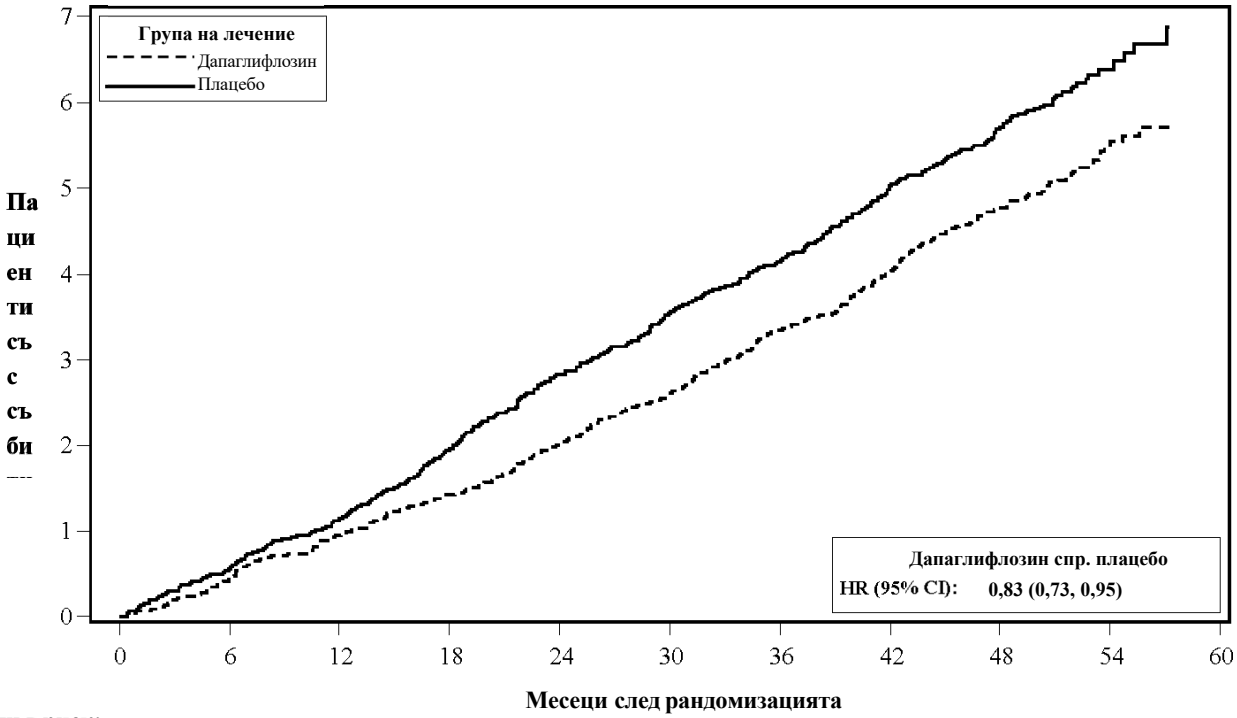
Първичните крайни точки са времето до първо събитие от съставната крайна точка с компоненти сърдечносъдова смърт, миокарден инфаркт или исхемичен инсулт (MACE) и времето до първото събитие на съставната крайна точка от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или сърдечносъдова смърт. Вторичните крайни точки са бъбречна съставна крайна точка и смъртност по всякаква причина.

Големи нежелани сърдечносъдови събития
10 mg дапаглифлозин демонстрира не по-малка ефикасност спрямо плацебо за съставната крайна точка с компоненти сърдечносъдова смърт, миокарден инфаркт или исхемичен инсулт (едностранна p < 0,001).

Сърдечна недостатъчност или сърдечносъдова смърт
10 mg дапаглифлозин демонстрира превъзходство спрямо плацебо в предотвратяване на съставната крайна точка хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или сърдечносъдова смърт (Фигура 1). Разликата в ефекта от лечението се дължи на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, без разлика в сърдечносъдовата смърт (Фигура 2).

Ползата от лечението с дапаглифлозин спрямо плацебо се наблюдава, както при пациентите със или без установено сърдечносъдово заболяване, така и при тези със или без сърдечна недостатъчност на изходно ниво и съответстваща в основните подгрупи, включително възраст, пол, бъбречна функция (eGFR) и регион.

Фигура 1: Време до първа хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или сърдечносъдова смърт



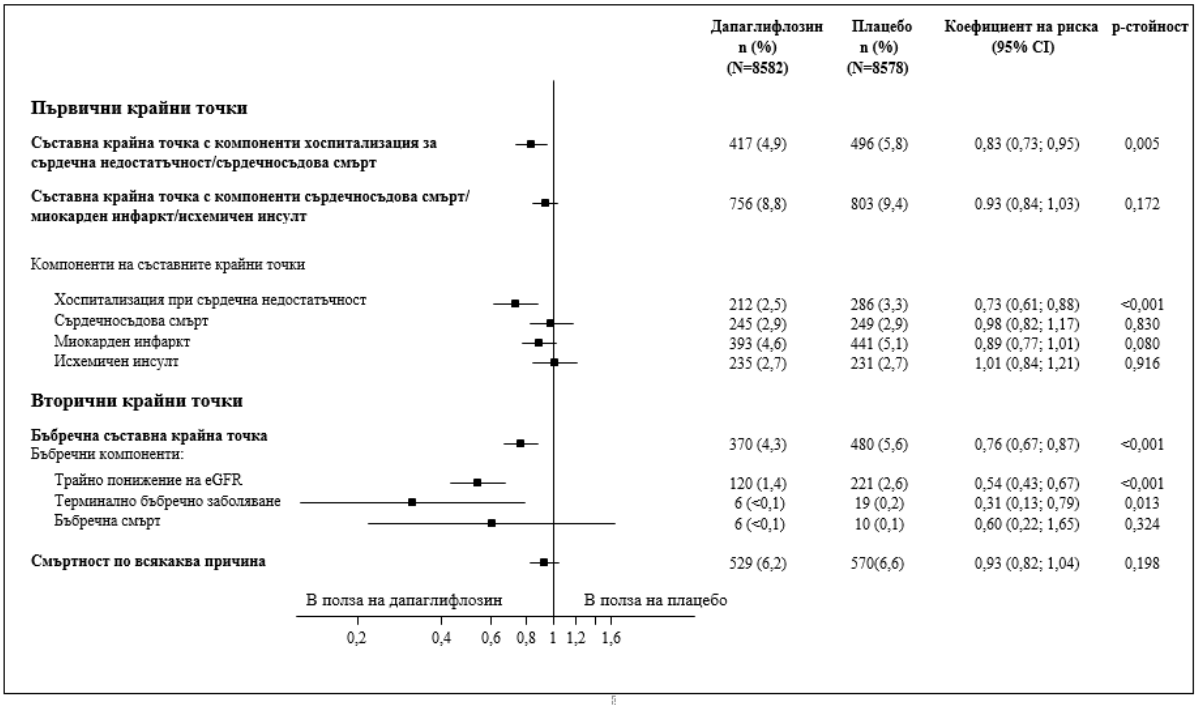
Пациенти в риск:

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

Пациенти в риск е броят на пациентите в риск в началото на периода.
HR=коефициент на риска CI= доверителен интервал.

Резултатите за първичните и вторичните крайни точки са показани на Фигура 2. Превъзходство на дапаглифлозин спрямо плацебо не е демонстрирано за MACE (p=0,172). Поради това бъбречната съставна крайна точка и смъртност по всякаква причина не са проучвани като част от процедурата потвърждаваща проучването.

Фигура 2: Ефекти от лечението върху първичните съставни крайни точки и техните компоненти и вторичните крайни точки и компоненти



Бъбречна съставна крайна точка, определена като: трайно потвърдено ≥ 40% понижение на eGFR до eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 и/или терминална бъбречна недостатъчност (диализа ≥ 90 дни или бъбречна трансплантация, трайно потвърдена eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) и/или бъбречна или сърдечносъдова смърт.
p-стойностите са двустранни. p-стойностите за вторичните крайни точки и за отделните компоненти са номинални.
Времето до първо събитие е анализирано в модел на Cox за пропорционалност на риска. Броят на първите събития за отделните компоненти е действителният брой на първите събития за всеки компонент и не се добавя към броя на събитията в съставната крайна точка.
CI = доверителен интервал.

Нефропатия
Дапаглифлозин намалява честотата на събитията от съставната крайна точка – потвърдено трайно понижение на eGFR, терминална бъбречна недостатъчност, бъбречна или сърдечносъдова смърт. Разликата между групите се дължи на намаляване на събитията на бъбречните компоненти; трайно понижение на eGFR, терминална бъбречна недостатъчност и бъбречна смърт (Фигура 2).

Коефициентът на риск (HR) за времето до нефропатия (трайно понижение на eGFR, терминална бъбречна недостатъчност и бъбречна смърт) е 0,53 (95% CI 0,43, 0,66) за дапаглифлозин спрямо плацебо.

В допълнение, дапаглифлозин намалява развитие на *de novo* трайна албуминурия (HR 0,79 [95% CI 0,72; 0,87]) и води до по-голяма регресия на макроалбуминурията (HR 1,82 [95% CI 1,51; 2,20]) в сравнение с плацебо.

Сърдечна недостатъчност

Проучване DAPA-HF: сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (LVEF ≤ 40%)
Дапаглифлозин и превенция на нежелани резултати при сърдечна недостатъчност (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure, DAPA-HF) е международно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, контролирано с плацебо проучване при пациенти

със сърдечна недостатъчност (функционален клас II-IV по New York Heart Association [NYHA]) с намалена фракция на изтласкване (левокамерна фракция на изтласкване [LVEF] ≤ 40%) за определяне на ефекта на дапаглифлозин в сравнение с плацебо, когато е добавен към основно лечение, прилагано като стандартна медицинска грижа, върху честотата на сърдечносъдова смърт и влошаване на сърдечната недостатъчност.

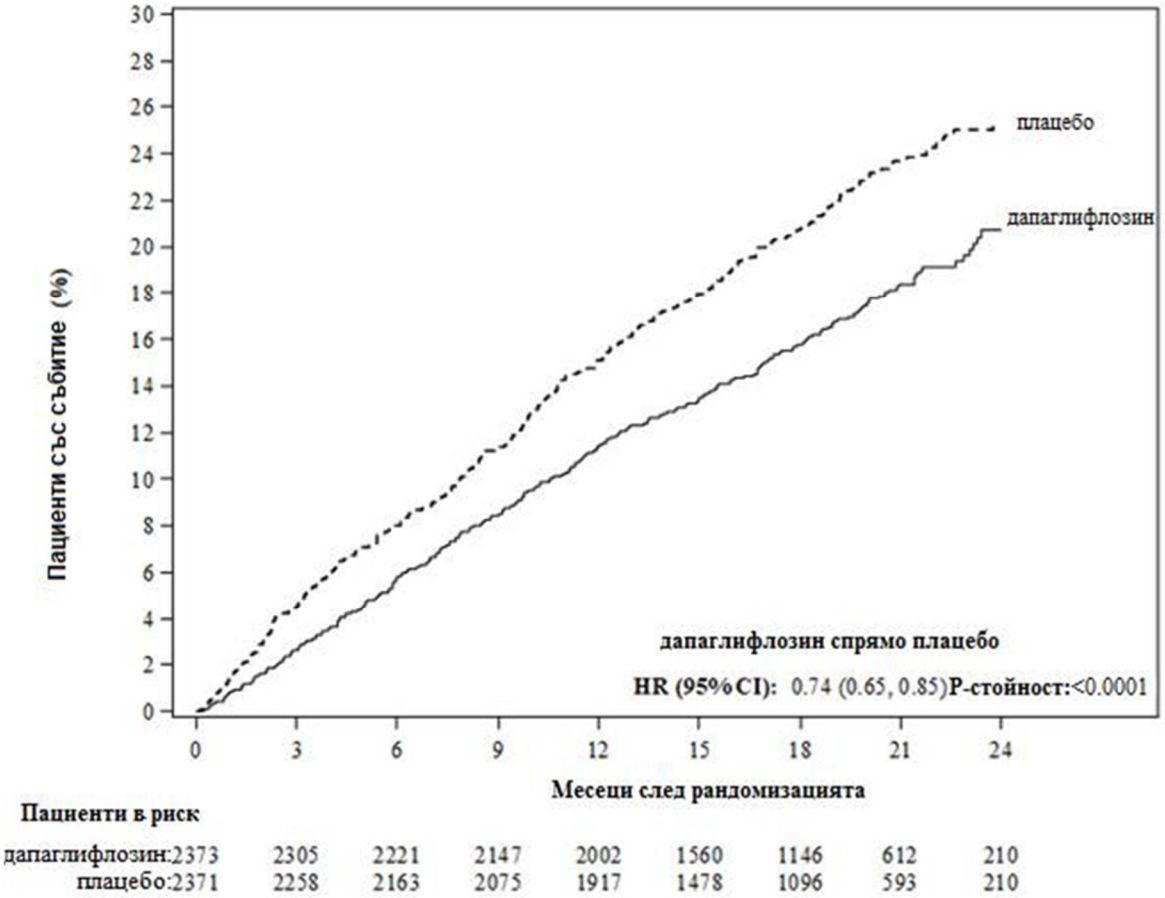
От общо 4 744 пациенти, 2 373 са рандомизирани в групата на 10 mg дапаглифлозин и 2 371 на плацебо, като са проследени за период с медиана от 18 месеца. Средната възраст на популацията в проучването е 66 години, като 77% са мъже.

На изходно ниво 67,5% от пациентите са класифицирани клас II по NYHA, 31,6% клас III и 0,9% клас IV, с медиана на LVEF 32%, като 56% от случаите на сърдечна недостатъчност са с исхемична, 36% от случаите с неисхемична и 8% с неизвестна етиология. Във всяка група на лечение 42% от пациентите са с анамнеза за захарен диабет тип 2, като допълнително 3% от пациентите във всяка група са класифицирани като такива със захарен диабет тип 2 на базата на HbA1c ≥ 6,5%, както при включването, така и при рандомизирането. Пациентите са на лечение, прилагано като стандартна грижа; 94% от тях са лекувани с ACE-I, ARB или с ангиотензин рецепторен неприлизинов инхибитор (ARNI, 11%), 96% с бета-блокер, 71% с антагонист на минералкортикоидния рецептор (MRA), 93% с диуретик и 26% с имплантируемо устройство (с дефибрилаторна функция).

В проучването са включвани само пациенти с eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2. Средната аритметична стойност на eGFR е 66 ml/min/1,73 m^2, като 41% от пациентите са с eGFR < 60ml/min/1,73 m^2 и 15% са с eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2.

Сърдечносъдова смърт и влошаване на сърдечната недостатъчност
Дапаглифлозин показа терапевтично превъзходство спрямо плацебо при превенцията на първичната съставна крайна точка сърдечносъдова смърт, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или посещение по спешност поради сърдечна недостатъчност (HR 0,74 [95% CI 0.65, 0.85], p < 0.0001). Ефектът е наблюдаван рано и е поддържан по време на цялото проучване (Фигура 3).

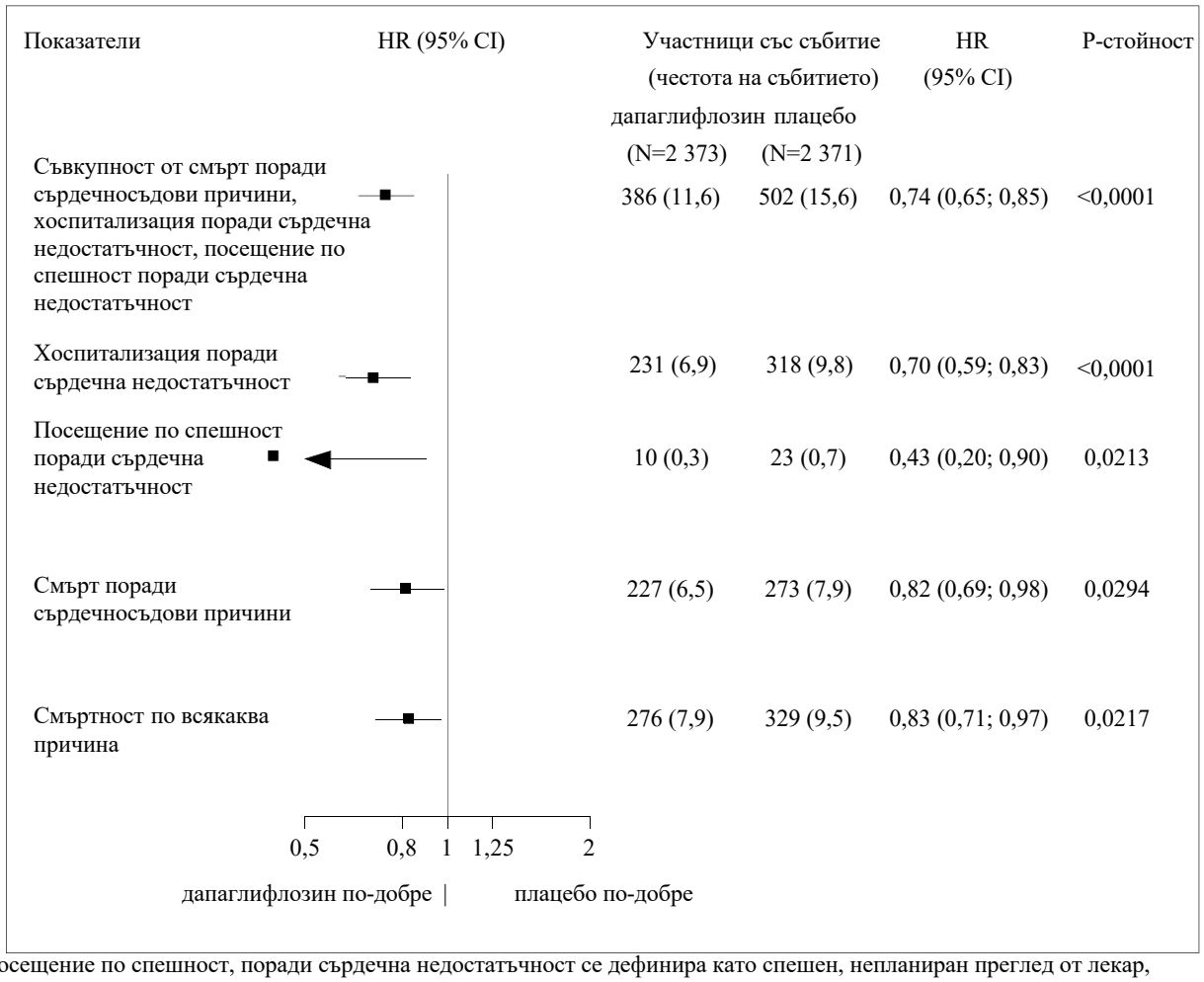
Фигура 3: Време до първо настъпване на съставната крайна точка - сърдечносъдова смърт, хоспитализация, поради сърдечна недостатъчност или посещение по спешност поради сърдечна недостатъчност



Посещение по спешност поради сърдечна недостатъчност се дефинира като спешна, непланирана оценка от лекар, например в спешно отделение, и изискващо лечение за влошена сърдечна недостатъчност (различно от това само да се повиши дозата на диуретик за перорално приложение).
Пациенти в риск е броят на пациентите в риск към началото на периода.

И трите компонента на първичната съставна крайна точка имат самостоятелен принос към терапевтичния ефект (Фигура 4). Имало е няколко посещения по спешност поради сърдечна недостатъчност.

Фигура 4: Ефекти от лечението върху първичната съставна крайна точка, нейните компоненти и смъртност по всякаква причина



Посещение по спешност, поради сърдечна недостатъчност се дефинира като спешен, непланиран преглед от лекар, например в спешно отделение, и изискващо лечение за влошена сърдечна недостатъчност (различно от това само да се повиши дозата на диуретик за перорално приложение).
Броят на първите събития за отделните компоненти е действителният брой първи събития за всеки компонент и не се добавя към броя на събитията в съставната крайна точка.
Честотата на събитията се представя като брой на пациентите със съответното събитие на 100 пациентогодини проследяване.
p-стойностите за всеки от компонентите, както и за смъртност по всякаква причина са номинални.

Дапаглифлозин също така води до намаляване на общия брой събития на хоспитализация, поради сърдечна недостатъчност (първо и последващи) и сърдечносъдова смърт; съобщава се за 567 събития в групата на дапаглифлозин спрямо 742 събития в групата на плацебо (коефициент на честотата 0,75 [95% CI 0,65; 0,88]; p=0,0002).

Ползата от лечението с дапаглифлозин при пациенти със сърдечна недостатъчност се наблюдава, както при тези със захарен диабет тип 2, така и при тези без диабет. Дапаглифлозин намалява честотата на първичната съставна крайна точка - сърдечносъдова смърт и влошаване на сърдечната недостатъчност, с HR 0,75 (95% CI 0,63; 0,90) при пациентите с диабет и 0,73 (95% CI 0,60, 0,88) при пациентите без диабет.

Ползата от лечението с дапаглифлозин спрямо плацебо по отношение на първичната крайна точка е в съответствие и при други основни подгрупи, включително съпътстваща терапия за сърдечната недостатъчност, бъбречна функция (eGFR), възраст, пол и географски регион.

Клиничен изход, съобщен от пациента – симптоми на сърдечна недостатъчност
Ефектът от лечението с дапаглифлозин върху симптомите на сърдечната недостатъчност е оценен чрез общия скор за симптоми от въпросника за кардиомиопатия на Канзас сити (Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ-TSS), който изразява количествено тежестта и честотата на симптомите на сърдечна недостатъчност, включително уморяемост, периферни отоци, диспнея и ортопнея. Общият скор варира от 0 до 100, като по-високият е мерило за по-добро здравословно състояние.

Лечението с дапаглифлозин води до статистически и клинично значима полза спрямо плацебо по отношение на симптомите на сърдечна недостатъчност, измерена чрез промяната в KCCQ-TSS на 8-ия месец, спрямо изходно ниво (коефициент на успех (Win Ratio) 1,18 [95% CI 1,11, 1,26]; p < 0,0001). Както честотата, така и тежестта на симптомите са включени в резултатите. Полза се наблюдава както по отношение на подобряване на симптомите на сърдечната недостатъчност, така и по отношение на превенция на влошаване на симптомите ѝ.

При анализ на респондерите делът на пациентите с клинично значимо подобрение на KCCQ-TSS на 8-мия месец спрямо изходното ниво, определено като разлика от 5 или повече точки, е бил по-висок в групата на лечение с дапаглифлозин в сравнение с тази на плацебо. Делът на пациентите с клинично значимо влошаване, определено като разлика от 5 или повече точки, е бил по-нисък в групата на лечение с дапаглифлозин в сравнение с тази на плацебо. Ползите, наблюдавани при дапаглифлозин се запазват, когато се прилагат по-консервативни граници за по-голяма клинично значима промяна (Таблица 10).

Таблица 10. Брой и дял на пациенти с клинично значимо подобрение и влошаване, по KCCQ-TSS на 8-ми месец

Промяна спрямо изходно ниво на 8-ми месец:	**дапаглифлозин 10 mg n[a]=2 086**	**плацебо n[a]=2 062**		
Подобрение	**n (%) подобрени[b]**	**n (%) подобрени[b]**	**Отношение на шансовете[c] (95% CI)**	**p-стойност[f]**
≥ 5 точки	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 точки	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 точки	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Влошаване	**n (%) влошени[d]**	**n (%) влошени[d]**	**Отношение на шансовете (95% CI)[e]**	**p-стойност[f]**
≥ 5 точки	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001
≥ 10 точки	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001

[a] Брой на пациентите с наблюдаван KCCQ-TSS или които са починали преди 8-ми месец.

[b] Брой на пациентите, при които е наблюдавано подобрение с поне 5, 10 или 15 точки спрямо изходно ниво. Пациентите, починали преди дадената времева точка, се отчитат като такива без подобрение. Пациентите, чиито общ резултат по KCCQ-TSS спрямо изходно ниво е твърде висок, за да се отчете подобрение, се отчитат като такива с подобрение, ако запазят същия резултат и на 8-мия месец.

[c] При отчитане на подобрение съотношение на шансовете > 1 е в полза на дапаглифлозин 10 mg.

[d] Брой на пациентите, при които се наблюдава влошаване с поне 5 или 10 точки спрямо изходно ниво. Пациентите, починали преди дадената времева точка се отчитат като такива без подобрение

[e] При отчитане на влошаване съотношение на шансовете < 1 е в полза на дапаглифлозин 10 mg.

[f] p-стойностите са номинални.

Нефропатия
Съобщени са няколко събития, свързани с бъбречната съставна крайна точка (потвърдено трайно намаление ≥ 50% на eGFR, ESKD или бъбречна смърт); честотата е 1,2% в групата на дапаглифлозин и 1,6% в групата на плацебо.

Проучване DELIVER: Сърдечна недостатъчност с левокамерна фракция на изтласкване > 40%
Оценка на дапаглифлозин за подобряване живота на пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure, DELIVER) е международно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти на възраст ≥ 40 години със сърдечна недостатъчност (клас II-IV по NYHA) с LVEF > 40% и данни за структурно сърдечно заболяване за определяне на ефекта на дапаглифлозин в сравнение с плацебо върху честотата на сърдечносъдова смърт и влошаването на сърдечната недостатъчност.

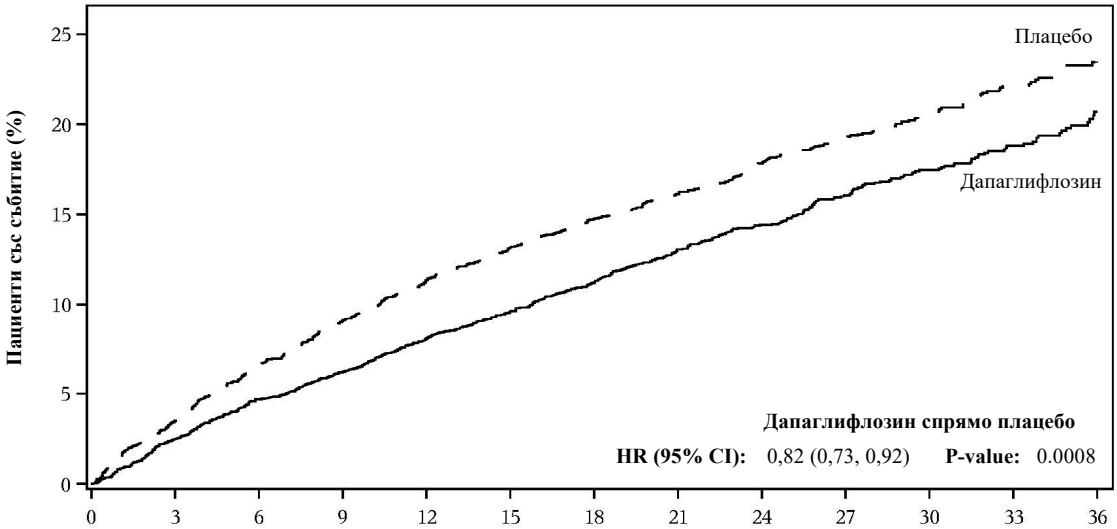
От 6 263 пациенти 3 131 са рандомизирани на дапаглифлозин 10 mg, а 3 132 - на плацебо и са проследени за медиана от 28 месеца. В проучването са включени 654 (10%) пациенти с подостра сърдечна недостатъчност (определени като рандомизирани по време на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или в рамките на 30 дни след изписването). Средната възраст на популация в проучването е 72 години, а 56% са мъже.

На изходно ниво 75% от пациентите са класифицирани като клас II, 24% - като клас III, а 0,3% - като клас IV по NYHA. Медианата на LVEF е 54%, 34% от пациентите имат LVEF ≤ 49%, 36% - LVEF 50-59%, а 30% - LVEF ≥ 60%. Във всяка група на лечение 45% имат анамнеза за захарен диабет тип 2. Терапията на изходно ниво включва ACE инхибитор/ARB/ARNI (77%), бета-блокери (83%) диуретици (98%) и антагонисти на минералкортикоидните рецептори (MRA) (43%).

Средната стойност на eGFR е 61 ml/min/1,73 m^2, 49% от пациентите имат eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2, 23% - eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2, а 3% - eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2.

Дапаглифлозин превъзхожда плацебо по отношение на намаляване на честотата на първичната съставна крайна точка – сърдечносъдова смърт, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или спешно посещение поради сърдечна недостатъчност (HR 0,82 [95% CI 0,73; 0,92]; p=0,0008) (Фигура 5).

Фигура 5: Време до първа поява на съставната крайна точка – сърдечносъдова смърт, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или спешно посещение поради сърдечна недостатъчност



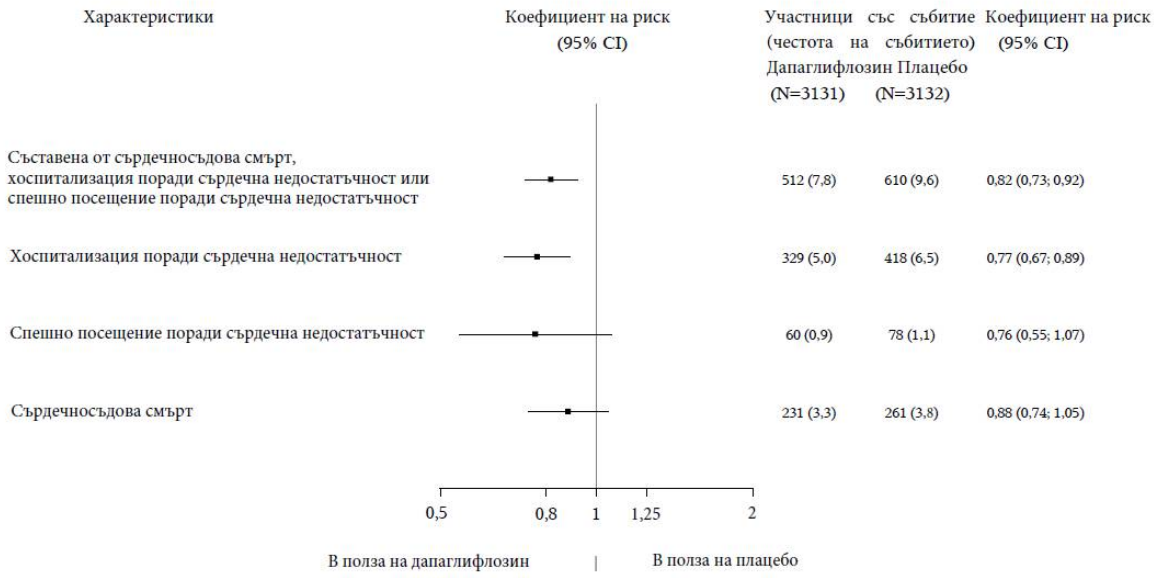
Пациенти в риск

Дапаглифлозин:	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389
Плацебо:	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383

Спешно посещение поради сърдечна недостатъчност се определя като спешна, непланирана оценка от лекар, например в спешно отделение, и изискваща лечение за влошаване на сърдечната недостатъчност (различно от просто увеличаване на пероралните диуретици).
Пациенти в риск е броят на пациентите в риск в началото на периода.

На фигура 6 е представен приносът на трите компонента на първичната съставна крайна точка за ефекта от лечението.

Фигура 6: Ефекти от лечението за първичната съставна крайна точка и нейните компоненти



Спешно посещение поради сърдечна недостатъчност се определя като спешна, непланирана оценка от лекар, например в спешно отделение, и изискваща лечение за влошаване на сърдечната недостатъчност (различно от просто увеличаване на пероралните диуретици).
Броят на първите събития за отделните компоненти е действителният брой на първите събития за всеки компонент и не се сумира с броя на събитията в съставната крайна точка.
Честотата на събитията е представена като брой участници със събития на 100 пациентогодини на проследяване.
Сърдечносъдовата смърт, представена тук като компонент на първичната крайна точка, е изследвана също и при официален контрол на грешката от тип 1 като вторична крайна точка.

Дапаглифлозин превъзхожда плацебо по отношение на намаляването на общия брой събития, свързани със сърдечна недостатъчност (определени като първа и периодична хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или спешни посещения поради сърдечна недостатъчност) и сърдечносъдова смърт. В групата на дапаглифлозин има 815 събития спрямо 1 057 събития в групата на плацебо (Съотношение на честотите 0,77 [95% CI 0,67, 0,89]; p=0,0003).

Полза от лечението с дапаглифлозин спрямо плацебо по отношение на първичната крайна точка е наблюдавана в подгрупите пациенти с LVEF ≤ 49%, 50-59% и ≥ 60%. Съответстващи са ефектите и в други ключови подгрупи, категоризирани напр. по възраст, пол, клас по NYHA, ниво на NT-proBNP, с подостро заболяване и със захарен диабет тип 2.

Клиничен изход, съобщен от пациента – симптоми на сърдечна недостатъчност
Лечението с дапаглифлозин води до статистически значима полза в сравнение с плацебо по отношение на симптомите на сърдечна недостатъчност, измерени чрез промяна спрямо изходното ниво на месец 8 в KCCQ-TSS (Win Ratio 1,11 [95% CI 1,03; 1,21]; p=0,0086). За резултатите допринасят както честотата, така и преобладаването, честотата и тежестта на симптомите.

При анализите на респондерите процентът на пациентите, при които е настъпило умерено (≥ 5 точки) или голямо (≥ 14 точки) влошаване на KCCQ-TSS спрямо изходното ниво на месец 8, е по-нисък в групата на лечение с дапаглифлозин; 24,1% от пациентите на дапаглифлозин спрямо 29,1% на плацебо са претърпели умерено влошаване (вероятностно съотношение 0,78 [95% CI 0,64; 0,95]) и 13,5% от пациентите на дапаглифлозин спрямо 18,4% на плацебо са претърпели голямо влошаване (вероятностно съотношение 0,70 [95% CI 0,55; 0,88]). Процентът на пациентите с малко до умерено подобрение (≥ 13 точки) или голямо подобрение (≥ 17 точки) не се различава между групите на лечение.

Сърдечна недостатъчност в проучванията DAPA-HF и DELIVER
В сборния анализ на DAPA-HF и DELIVER HR за дапаглифлозин спрямо плацебо за съставната крайна точка сърдечносъдова смърт, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или спешно посещение поради сърдечна недостатъчност е 0,78 (95% CI 0,72; 0,85), p < 0,0001. Ефектът от лечението е постоянен в целия диапазон на LVEF, без LVEF да отслабва ефекта.

В предварително определен сборен анализ на ниво участници на проучванията DAPA-HF и DELIVER дапаглифлозин в сравнение с плацебо намалява риска от сърдечносъдова смърт (HR 0,85 [95% CI 0,75; 0,96], p=0,0115). И двете проучвания допринасят за този ефект.

Хронично бъбречно заболяване

Проучването за оценка на ефекта на дапаглифлозин върху резултатите по отношение на бъбреците и сърдечносъдовата смъртност при пациенти с хронично бъбречно заболяване (DAPA-CKD) е международно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с хронично бъбречно заболяване (CKD) с eGFR ≥ 25 до ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 и албуминурия (UACR ≥ 200 и ≤ 5000 mg/g) за определяне на ефекта на дапаглифлозин в сравнение с плацебо когато е добавен към основна стандартна

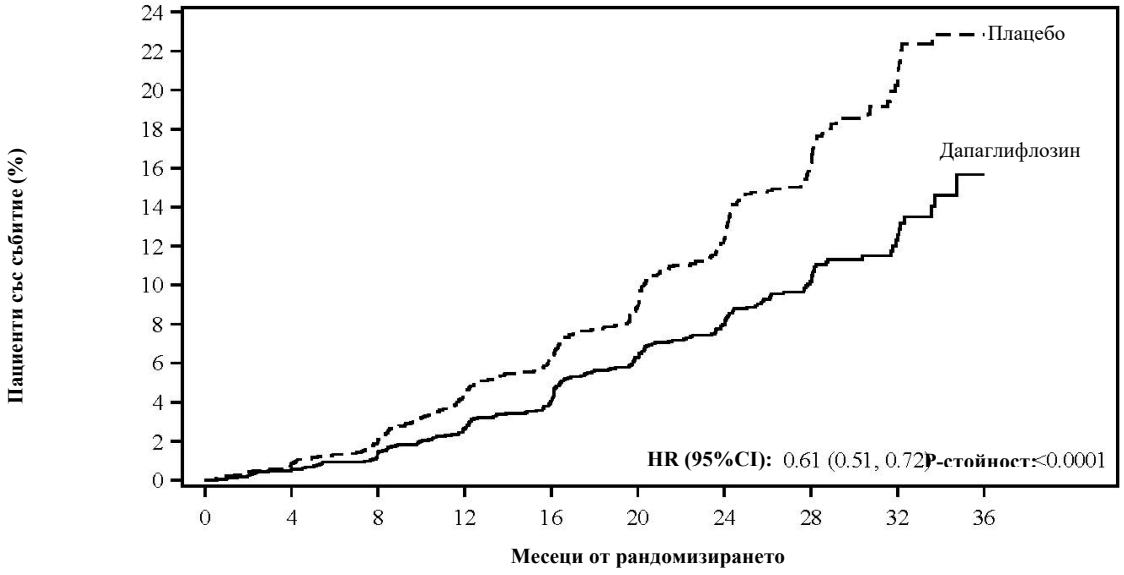
терапия, върху честотата на компонентите на съставната крайна точка, ≥ 50% трайно намаление на eGFR, терминална бъбречна недостатъчност (ESKD) (дефинирана като трайни стойности на eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2, хронично диализно лечение или бъбречна трансплантация), сърдечносъдова или бъбречна смърт.

От 4 304 пациенти 2 152 са рандомизирани на дапаглифлозин 10 mg, а 2 152 на плацебо, като медианата на времето на проследяване е 28,5 месеца. Лечението е продължило при понижение на нивата на eGFR под 25 ml/min/1,73 m^2 по време на проучването и е можело да продължи при необходимост от диализа.

Средната възраст на популацията в проучването е 61,8 години, 66,9% са мъже. На изходно ниво средната eGFR е 43,1 ml/min/1,73 m^2, а медианата на UACR е 949,3 mg/g, 44,1% от пациентите имат eGFR 30 до < 45 ml/min/1,73 m^2, а 14,5% имат eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2. 67,5% от пациентите имат захарен диабет тип 2. Пациентите са на стандартна терапия (SOC); 97,0% от тях са лекувани с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (ACEi) или с ангиотензин рецепторен блокер (ARB).

Въз основа на препоръка от независимата Комисия за мониториране на данните проучването е прекратено рано поради събраните достатъчно данни за ефикасност преди планирания анализ. Дапаглифлозин превъзхожда плацебо по отношение на предотвратяване на първичната съставна крайна точка, ≥ 50% трайно намаление на eGFR, достигане на терминална бъбречна недостатъчност, сърдечносъдова или бъбречна смърт. Въз основа на графиката по Kaplan-Meier на времето до първа поява на компонент на първичната съставна крайна точка, ефектът от лечението се проявява след 4 месеца и се поддържа до края на проучването (Фигура 7).

Фигура 7: Време до първа поява на компонент на първичната съставна крайна точка, ≥ 50% трайно намаление наеGFR, терминална бъбречна недостатъчност, сърдечносъдова или бъбречна смърт



Пациенти в риск

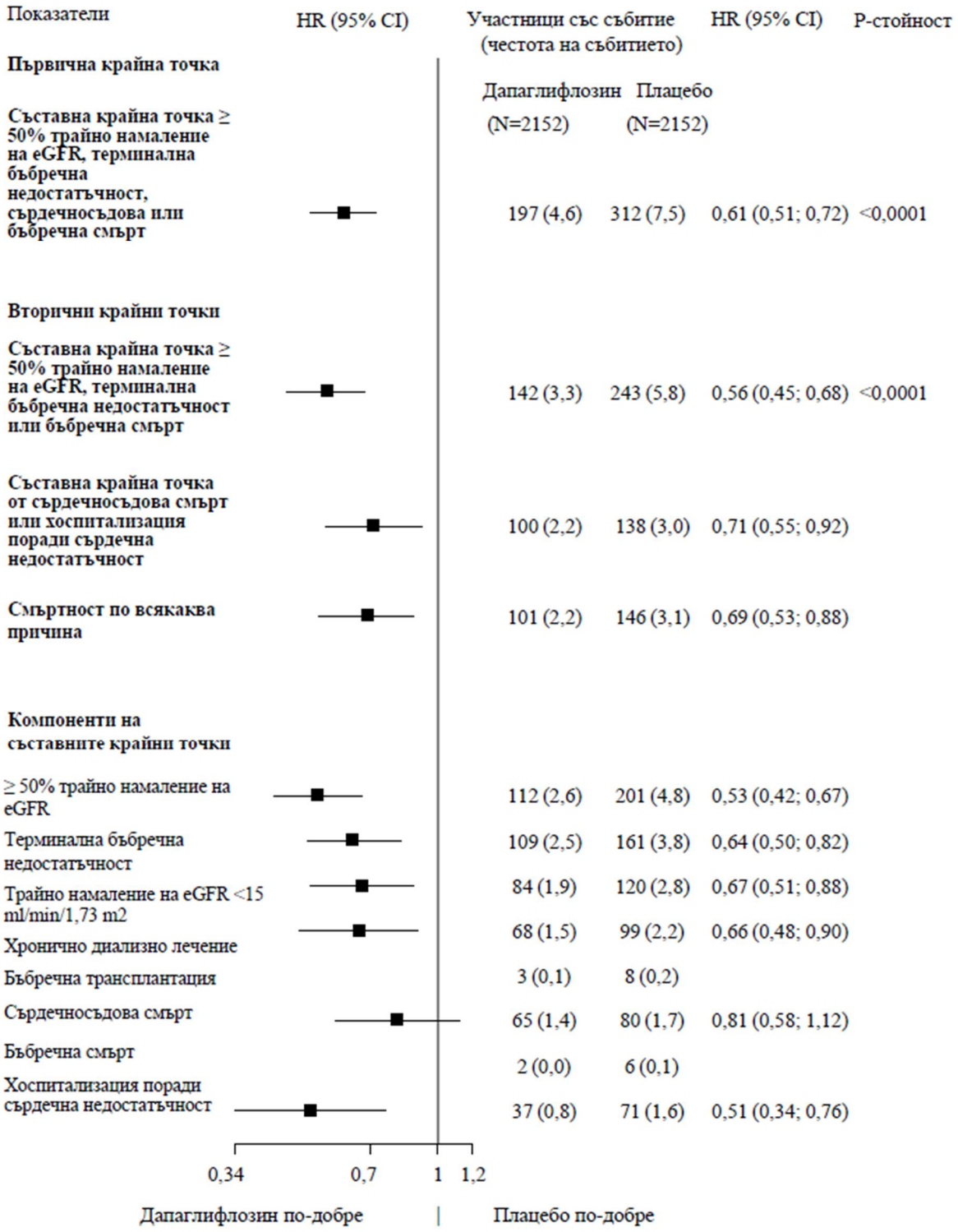
Дапаглифлозин:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Плацебо:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Пациентите в риск представляват броя пациенти в риск в началото на периода.

Всичките четири компонента на първичната съставна крайна точка поотделно допринасят за ефекта от лечението. Дапаглифлозин намалява също и честотата на съставната крайна точка, ≥50% трайно намаление на eGFR, терминална бъбречна недостатъчност или бъбречна смърт и

на съставната крайна точка от сърдечносъдова смърт и хоспитализация поради сърдечна недостатъчност. Лечението с дапаглифлозин подобрява общата преживяемост при пациентите с хронично бъбречно заболяване при значимо намаление на смъртността по всякаква причина (Фигура 8).

Фигура 8: Ефекти от лечението върху първичната и вторичните съставни крайни точки, техните отделни компоненти и смъртност по всякаква причина



Броят на първите събития за отделните компоненти е действителният брой на първи събития за всеки компонент и не се добавя към броя на събитията в съставната крайна точка.

Честотата на събитията е представена като брой лица със събитие на 100 пациент-години проследяване. Изчисленията на коефициента на риска не са представени за подгрупи с по-малко от общо 15 събития, двете рамена са комбинирани.

Ползата от лечението с дапаглифлозин е консистентна при пациенти с хронично бъбречно заболяване и захарен диабет тип 2 и при пациенти без диабет. Дапаглифлозин намалява компонентите на първичната съставна крайна точка, ≥ 50% трайно намаление на eGFR, достигане на терминална бъбречна недостатъчност, сърдечносъдова или бъбречна смърт, като HR е 0,64 (95% CI 0,52; 0,79) при пациентите със захарен диабет тип 2 и 0,50 (95% CI 0,35; 0,72) при пациентите без диабет.

Ползата от лечението с дапаглифлозин в сравнение с плацебо по отношение на първичната крайна точка също е консистентна при други основни подгрупи, включително според eGFR , възраст, пол и регион.

Педиатрична популация

Захарен диабет тип 2
В клинично проучване при деца и юноши на възраст 10-24 години със захарен диабет тип 2, 39 пациенти са рандомизирани на дапаглифлозин 10 mg и 33 на плацебо, като допълваща терапия към метформин, инсулин или към комбинация от метформин и инсулин. При рандомизирането, 74% от пациентите са < 18 годишна възраст. Коригираната средна промяна от изходното ниво до 24-а седмица на HbA1c за дапаглифлозин спрямо плацебо е -0,75% (95% CI -1,65; 0,15). Във възрастовата група < 18 години, коригираната средна промяна на HbA1c при дапаглифлозин спрямо плацебо е -0,59% (95% CI -1,66; 0,48). Във възрастовата група ≥ 18 години средната промяна спрямо изходното ниво на HbA1c е -1,52% в групата на лечение с дапаглифлозин (n=9) и 0,17% в групата на плацебо (n=6). Безопасността и ефикасността са подобни на наблюдаваните при възрастната популация, лекувана с дапаглифлозин. Безопасността и поносимостта са допълнително потвърдени в 28-седмично продължение на проучването за безопасност.

Сърдечна недостатъчност и хронично бъбречно заболяване
Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с дапаглифлозин, във всички подгрупи на педиатричната популация за превенция на сърдечносъдови събития при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и за лечение на хронично бъбречно заболяване (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение дапаглифлозин се абсорбира бързо и добре. Максималната плазмена концентрация (C_{max}) на дапаглифлозин обикновено се постига в рамките на 2 часа след приложение на гладно. Геометричните средни стойности на C_{max} и AUC_{τ} на дапаглифлозин в стационарно състояние след приложение веднъж дневно с доза 10 mg са съответно 158 ng/ml и 628 ng h/ml. Абсолютната перорална бионаличност на дапаглифлозин след приложение на доза от 10 mg е 78%. Приложението с богата на мазнини храна води до намаляване на C_{max} на дапаглифлозин с до 50% и удължаване на T_{max} с приблизително 1 час, но не и до промяна на AUC в сравнение с приложението на гладно. Тези промени не се считат за клинично значими. Следователно, Forxiga може да се приема със или без храна.

Разпределение

Приблизително 91% от дапаглифлозин се свързва с плазмените протеини. Свързването с плазмените протеини не се променя при различни болестни състояния (напр. бъбречна или чернодробна недостатъчност). Средният обем на разпределение на дапаглифлозин в стационарно състояние е 118 литра.

Биотрансформация

Дапаглифлозин се подлага на интензивен метаболизъм, при което се образува основно дапаглифлозин-3-О-глюкуронид, който е неактивен метаболит.
Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид или друг метаболит не допринасят за глюкозопонижаващите ефекти. Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид се образува под действието на UGT1A9 – ензим, откриващ се в черния дроб и бъбрека, а при хора CYP-медиираният метаболизъм е вторичен елиминационен път.

Елиминиране

След прилагане на единична доза от 10 mg дапаглифлозин от здрави доброволци, средният терминален плазмен полуживот ($t_{1/2}$) на дапаглифлозин е 12,9 часа. Средният общ системен клирънс на дапаглифлозин след интравенозно приложение е 207 ml/min. Дапаглифлозин и свързаните с него метаболити се елиминират основно с урината, като непромененият дапаглифлозин е под 2%. След приложение на 50 mg [^{14}C]-дапаглифлозин се откриват 96% от дозата – 75% в урината и 21% във фецеса. Приблизително 15% от дозата се екскретира като непроменен лекарствен продукт във фецеса.

Линейност

Експозицията на дапаглифлозин нараства пропорционално на повишаването на дозата на дапаглифлозин, в диапазона 0,1 до 500 mg, и фармакокинетиката му не се променя с времето при многократно приложение веднъж дневно, в продължение на 24 седмици.

Специални популации

Бъбречно увреждане
В стационарно състояние (20 mg дапаглифлозин, прилаган веднъж дневно в продължение на 7 дни), пациентите със захарен диабет тип 2 и леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (определено като такова въз основа на плазмения клирънс на йохексол), са със системна експозиция на дапаглифлозин, съответно с 32%, 60% и 87% по-висока от тази при пациенти със захарен диабет тип 2 и нормална бъбречна функция. В стационарно състояние, 24-часовата екскреция на глюкоза с урината показва висока зависимост от бъбречната функция и при пациенти със захарен диабет тип 2 и с нормална бъбречна функция или с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане дневно с урината се екскретират съответно 85, 52, 18 и 11 g глюкоза. Влиянието на хемодиализата върху експозицията на дапаглифлозин не е известно. Ефектът на намалената бъбречна функция върху системната експозиция е оценен с един популационен фармакокинетичен модел. В съответствие с предишните резултати, с модела се прогнозира, че AUC е по-голяма при пациентите с хронично бъбречно заболяване в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция, като не се различава значимо при пациенти с хронично бъбречно заболяване със захарен диабет тип 2 и без диабет.

Чернодробно увреждане
При пациентите с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (клас А и В по Child-Pugh), средните C_{max} и AUC на дапаглифлозин са по-високи съответно с 12% и 36%, отколкото при здрави контроли. Тези разлики не се считат за клинично значими. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), средните C_{max} и AUC на дапаглифлозин са по-високи съответно с 40% и 67%, отколкото при здрави контроли.

Старческа възраст (≥65 години)
Липсва клинично значимо увеличаване на експозицията в зависимост само от възрастта при пациенти на възраст до 70 години. Все пак, може да се очаква повишаване на експозицията в резултат на свързано с възрастта влошаване на бъбречната функция. Липсват достатъчно данни, за да се направи заключение относно експозицията при пациенти на възраст >70 години.

Педиатрична популация
Фармакокинетиката и фармадинамиката (глюкозурия) при деца със захарен диабет тип 2 на възраст 10-17 години е подобна на тази, установена при възрастни със захарен диабет тип 2.

Пол
Очаква се при жени средната AUC_{ss} на дапаглифлозин да е по-висока с 22%, отколкото при мъже.

Расова принадлежност
Липсва клинично значима разлика в системната експозиция между индивиди от европеидната, негроидната и монголоидната раса.

Телесно тегло
Установено е, че с увеличаване на телесното тегло, експозицията на дапаглифлозин намалява. Като последствие от това пациентите с ниско телесно тегло може да са с известно повишаване на експозицията, а пациентите с високо телесно тегло – с известно намаляване на експозицията. Тези различия обаче не се считат за клинично значими.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и фертилитет. Дапаглифлозин не индуцира развитието на тумори при мишки и плъхове при нито една от дозите, оценени в двугодишни проучвания за карциногенен потенциал.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Директното приложение на дапаглифлозин при наскоро отбити плъхове и индиректната експозиция по време на късна бременност (през периоди, съответстващи по отношение на съзряването на бъбреците на втория и третия триместър от бременността при хора) и лактация, са свързани с повишена честота на развитие и/или тежест на дилатация на бъбречното легенче и бъбречните тубули при потомството.

В токсикологично проучване при млади животни, директното приложение на дапаглифлозин на млади плъхове – от 21-и до 90-и постнатален ден, се съобщава за дилатация на бъбречното легенче и бъбречните тубули при всички дози; експозицията на малките при най-ниската проучвана доза е ≥15 пъти по-висока от експозицията при максималната препоръчителна доза при хора. Тези находки са свързани с дозозависимо повишаване на теглото на бъбреците и макроскопско уголемяване на бъбреците, наблюдавани при всички дози. Наблюдаваната при млади животни дилатация на бъбречното легенче и на бъбречните тубули не показва пълна обратимост в рамките на приблизително едномесечния възстановителен период.

В отделно проучване за пре- и постнатално развитие, на майките е прилаган дапаглифлозин от 6-и гестационен ден до 21-ви постнатален ден, като за малките експозицията е била индиректна – *in utero* и чрез млякото (проведено е сателитно проучване за оценка на концентрацията на дапаглифлозин в млякото и експозицията на малките). Наблюдавана е повишена честота или

тежест на дилатация на бъбречното легенче при зрялото потомство на третирани майки, макар и само при най-високата проучвана доза (съответстваща на експозиции на майката и на малките, които са 1 415 пъти и 137 пъти по-високи от експозицията при максималната препоръчителна доза при хора). Допълнителната токсичност за развитието е ограничена до дозозависимо намаляване на телесното тегло на малките, като се наблюдава само при дози ≥15 mg/kg/дневно (съответстващи на експозиции на малките, които са ≥29 пъти по-високи от експозицията при максималната препоръчителна доза при хора). Токсичност за майката се проявява само при най-високите проучвани дози и е ограничена до преходно намаляване на телесното тегло и консумацията на храна. Нивото, при което не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL) по отношение на токсичността за развитието – най-ниската проучвана доза, съответства на системна експозиция при майката, която е приблизително 19 пъти по-висока от експозицията при хора при максималната препоръчителна доза.

В допълнителни проучвания за влияние върху ембриофеталното развитие при плъхове и зайци, дапаглифлозин е прилаган в периоди, съответстващи на основните периоди от органогенезата за всеки вид. При зайци при нито една от проучваните дози не е наблюдавана нито токсичност за майката, нито токсичност за развитието; най-високата проучвана доза съответства на системна експозиция, която е приблизително 1 191 пъти по-висока от експозицията при хора при максималната препоръчителна доза. При плъхове при експозиции, които са до 1 441 пъти по-високи от експозицията при хора при максималната препоръчителна доза, дапаглифлозин не показва нито ембриолетален, нито тератогенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Микрокристална целулоза (E460i)
Лактоза
Кросповидон (E1202)
Силициев диоксид (E551)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие:
Поли(винилов алкохол) (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350 (E1521)
Талк (E553b)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Al/Al блистер

Forxiga 5 mg филмирани таблетки

Опаковки от 14, 28 и 98 филмирани таблетки в неперфорирани календарни блистери.
Опаковки от 30 x 1 и 90 x 1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Forxiga 10 mg филмирани таблетки

Опаковки от 14, 28 и 98 филмирани таблетки в неперфорирани календарни блистери.
Опаковки от 10 x 1, 30 x 1 и 90 x 1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Forxiga 5 mg филмирани таблетки

EU/1/12/795/001 14 филмирани таблетки
EU/1/12/795/002 28 филмирани таблетки
EU/1/12/795/003 98 филмирани таблетки
EU/1/12/795/004 30 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки
EU/1/12/795/005 90 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки

Forxiga 10 mg филмирани таблетки

EU/1/12/795/006 14 филмирани таблетки
EU/1/12/795/007 28 филмирани таблетки
EU/1/12/795/008 98 филмирани таблетки
EU/1/12/795/009 30 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки
EU/1/12/795/010 90 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки
EU/1/12/795/011 10 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 ноември 2012 г.
Дата на последно подновяване: 28 август 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Великобритания

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА 5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Forxiga 5 mg филмирани таблетки
дапаглифлозин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 5 mg дапаглифлозин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката за пациента.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирани таблетки

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
90 x 1 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/795/001 14 филмирани таблетки
EU/1/12/795/002 28 филмирани таблетки
EU/1/12/795/003 98 филмирани таблетки
EU/1/12/795/004 30 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки
EU/1/12/795/005 90 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

forxiga 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

ПЕРФОРИРАНИ БЛИСТЕРИ ЕДИНИЧНИ ДОЗИ 5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Forxiga 5 mg таблетки
дапаглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

КАЛЕНДАРНИ БЛИСТЕРИ НЕПЕРФОРИРАНИ 5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Forxiga 5 mg таблетки
дапаглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник Вторник Сряда Четвъртък Петък Събота Неделя

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА 10 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Forxiga 10 mg филмирани таблетки
дапаглифлозин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 10 mg дапаглифлозин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката за пациента.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирани таблетки

10 x 1 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
90 x 1 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/795/006 14 филмирани таблетки
EU/1/12/795/007 28 филмирани таблетки
EU/1/12/795/008 98 филмирани таблетки
EU/1/12/795/009 30 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки
EU/1/12/795/010 90 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки
EU/1/12/795/011 10 x 1 (еднодозов блистер) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

forxiga 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

ПЕРФОРИРАНИ БЛИСТЕРИ С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ 10 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Forxiga 10 mg таблетки
дапаглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

КАЛЕНДАРНИ БЛИСТЕРИ НЕПЕРФОРИРАНИ 10 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Forxiga 10 mg таблетки
дапаглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник Вторник Сряда Четвъртък Петък Събота Неделя

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Forxiga 5 mg филмирани таблетки
Forxiga 10 mg филмирани таблетки
дапаглифлозин (dapagliflozin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Forxiga и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Forxiga
3. Как да приемате Forxiga
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Forxiga
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Forxiga и за какво се използва

Какво представлява Forxiga
Forxiga съдържа активното вещество дапаглифлозин. То принадлежи към групата “инхибитори на натриево-глюкозния ко-транспортер 2 (SGLT2)”. Те действат като блокират белтъка SGLT2 в бъбреците. При блокиране на този белтък, от Вашия организъм се отделят кръвна захар (глюкоза), сол (натрий) и вода чрез урината.

За какво се използва Forxiga
Forxiga се използва за лечение на:

- **Диабет тип 2**
  - при възрастни и деца на възраст 10 и повече години.
  - ако Вашият диабет тип 2 не може да се контролира с диета и физическа активност.
  - Forxiga може да се прилага самостоятелно или заедно с други лекарства за лечение на диабет.
  - Важно е да продължите да спазвате съветите на лекаря, фармацевта или медицинската си сестра за диетата и физическата си активност.

- **Сърдечна недостатъчност**
  - при възрастни (възраст 18 и повече години), когато сърцето не изпомпва толкова кръв, колкото е необходимо.

- **Хронично бъбречно заболяване**
  - при възрастни с намалена бъбречна функция.

Какво представлява диабет тип 2 и как помага Forxiga?

- При диабет тип 2 Вашият организъм не произвежда достатъчно инсулин или не може да използва инсулина както трябва. Това води до висока концентрация на захар в кръвта. Това може да доведе до сериозни проблеми като заболявания на сърцето или бъбреците, слепота или лошо кръвооросяване на ръцете и краката.
- Forxiga действа като отстранява излишната захар от Вашия организъм. Лекарството също така може да помогне за предотвратяване на заболяване на сърцето.

Какво представлява сърдечната недостатъчност и как помага Forxiga?

- Този тип сърдечна недостатъчност се появява когато сърцето е слабо и не изпомпва толкова кръв към белия дроб и останалата част от тялото колкото е необходимо. Това може да доведе до сериозни здравословни проблеми и необходимост от лечение в болница.
- Най-честите симптоми на сърдечна недостатъчност са задух, постоянно усещане за умора или силна умора, подуване на глезените.
- Forxiga помага като защитава Вашето сърце от по-нататъшно влошаване и подобрява симптомите, които имате. Лекарството може да намали необходимостта от лечение в болница и може да удължи живота при някои пациенти.

Какво представлява хроничното бъбречно заболяване и как помага Forxiga?

- Когато имате хронично бъбречно заболяване, Вашите бъбреци може постепенно да губят своята функция. Това означава, че те няма да могат да изчистват и филтрират кръвта така както трябва. Загубата на бъбречна функция може да доведе до сериозни медицински проблеми и до необходимост от болнични грижи.
- Forxiga помага като защитава Вашите бъбреци от загуба на тяхната функция. Това може да помогне на някои пациенти да живеят по-дълго.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Forxiga

Не приемайте Forxiga

- ако сте алергични към дапаглифлозин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Обърнете се веднага към лекар или към най-близката болница

Диабетна кетоацидоза:

- Ако имате диабет и получите гадене или повръщане, стомашна болка, прекомерна жажда, учестено и дълбоко дишане, прояви на обърканост, необичайна сънливост или умора, дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата, или променена миризма на урината или потта или бърза загуба на тегло.
- Гореизложените симптоми може да са признак на „диабетна кетоацидоза“ – рядко, но сериозно, понякога животозастрашаващо усложнение, което може да се развие при хора с диабет поради повишена концентрация на „кетонни тела“ в урината или кръвта, което се установява при лабораторни изследвания.
- Рискът за развитие на диабетна кетоацидоза може да се повиши при продължително гладуване, злоупотреба с алкохол, дехидратация, внезапно намаляване на дозата на инсулина или повишена нужда от инсулин вследствие на голяма операция или сериозно заболяване.
- Когато се лекувате с Forxiga, диабетна кетоацидоза може да възникне дори и ако кръвната Ви захар е нормална.

Ако подозирате, че имате диабетна кетоацидоза, свържете се веднага с лекар или с най-близката болница и не приемайте това лекарство.

Некротизиращ фасциит на перинеума:

- Незабавно говорете с Вашия лекар, ако развиете комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване на гениталиите или областта между гениталиите и ануса с повишена температура или чувство на общо неразположение. Тези симптоми могат да бъдат признак за рядка, но сериозна или дори животозастрашаваща инфекция, наречена некротизиращ фасциит на перинеума или гангрена на Фурние, която разрушава тъканта под кожата. Гангрената на Фурние трябва незабавно да се лекува.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Forxiga

- ако имате захарен диабет тип 1 – типът, който обикновено започва в ранна възраст и при който Вашият организъм не произвежда инсулин. Forxiga не трябва да се използва за лечение на това заболяване.
- ако имате диабет и имате проблеми с бъбреците – Вашият лекар може да Ви каже да приемате допълнително лекарство или друго лекарство за контрол на кръвната захар;
- ако имате проблеми с черния дроб – тогава Вашият лекар може да започне лечението Ви с по-ниска доза;
- ако приемате лекарства за понижаване на кръвното налягане (антихипертензивни лекарства) или имате анамнеза за ниско кръвно налягане (хипотония). Допълнителна информация е предоставена по-долу под „Други лекарства и Forxiga".
- ако имате много високи нива на кръвната захар, което може да доведе до обезводняване (загуба на твърде много течности). Възможните признаци на обезводняване са изброени в точка 4. Ако имате някой от тези признаци, уведомете лекаря си, преди да започнете да приемате Forxiga.
- ако имате или получите гадене, повръщане или повишена температура, или ако не можете да се храните или пиете течности. Тези състояния могат да предизвикат обезводняване. Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате Forxiga, докато се възстановите, за да не се обезводните.
- ако развивате често инфекции на пикочните пътища;

Ако някое от изброените важи за Вас (или не сте сигурни), говорете с лекаря, фармацевта или медицинската си сестра, преди да започнете да приемате Forxiga.

Диабет и грижа за ходилата
Ако имате диабет, важно е да проверявате ходилата си редовно и да спазвате всеки съвет относно грижите за ходилата, даден от Вашия медицински специалист.

Глюкоза в урината
Поради начина, по който действа Forxiga, при лабораторни изследвания на урината Ви ще се отчита положителен резултат за глюкоза, докато приемате това лекарство.

Деца и юноши
Forxiga може да се прилага при деца на възраст 10 и повече години за лечение на диабет тип 2. Няма налични данни при деца под 10-годишна възраст.

Употребата на Forxiga за лечение на сърдечна недостатъчност или за лечение на хронично бъбречно заболяване при деца и юноши под 18-годишна възраст не се препоръчва, понеже не е проучвана при тези пациенти.

Други лекарства и Forxiga
Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.
Специално уведомете лекаря си:
- ако приемате отводняващи лекарства (диуретици).
- ако приемате други лекарства, които понижават кръвната захар като инсулин или сулфонилурейни производни. Вашият лекар може да реши да намали дозата на тези лекарства, за да не се понижи твърде много кръвната Ви захар (да развиете хипогликемия).
- ако приемате литий, защото Forxiga може да понижи нивото на литий в кръвта Ви.

Бременност и кърмене
Ако сте бременна или кърмите, смятате, че е възможно да сте бременна или планирате да забременеете, помолете своя лекар или фармацевт за съвет преди приема на това лекарство. Ако забременеете, трябва да спрете приема на това лекарство, понеже приемът му през втория и третия триместър на бременността не се препоръчва. Обсъдете с лекаря си най-добрия начин за гликемичен контрол по време на бременност.

Ако искате да кърмите или кърмите, говорете с лекаря си, преди да започнете да приемате това лекарство. Не използвайте Forxiga, ако кърмите. Не е известно дали при хора това лекарство преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини
Forxiga не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Приемът на това лекарство с други лекарства, наречени сулфонилурейни производни, или с инсулин, може да причини прекомерно понижаване на нивата на кръвната захар (хипогликемия), което да предизвика развитие на симптоми като треперене, изпотяване и промяна в зрението, и може да засегне способността Ви да шофирате и да работите с машини.

Не шофирайте и не работете с инструменти или машини, ако по време на приема на Forxiga почувствате замайване.

Forxiga съдържа лактоза
Forxiga съдържа лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казвал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с лекаря си, преди да започнете да приемате това лекарство.

3. Как да приемате Forxiga

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Колко да приемате
- Препоръчителната доза е една таблетка от 10 mg всеки ден.
- Вашият лекар може да започне лечението Ви с доза 5 mg, ако имате проблеми с черния дроб.
- Вашият лекар ще Ви предпише най-подходящата за Вас доза.

Как да приемате това лекарство
- Поглъщайте таблетките цели, с половин чаша вода.
- Можете да приемате таблетката си със или без храна.

- Можете да приемате таблетката си по всяко време на деня. Все пак, постарайте се да я приемате по едно и също време. Това ще Ви помогне да не забравяте да я приемате.

Вашият лекар може да Ви предпише Forxiga заедно с други лекарства. Не забравяйте да приемате и другите лекарства, които са Ви предписани от Вашия лекар. Това ще спомогне за постигане на най-добрите за здравето Ви резултати.

Диетата и физическата активност могат да помогнат на организма Ви да усвоява по-добре кръвната захар. Ако имате диабет, важно е да продължите да спазвате диетата и програмата за физическа активност, препоръчани от Вашия лекар, докато приемате Forxiga.

Ако сте приели повече от необходимата доза Forxiga
Ако сте приели повече от необходимата доза Forxiga, говорете с лекар или незабавно отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Forxiga
Какво трябва да правите, ако сте пропуснали да приемете една таблетка, зависи от това колко време остава до следващата Ви доза.
- Ако до следващата Ви доза остават 12 или повече часа, приемете дозата си Forxiga веднага щом си спомните. След това приемете следващата си доза в обичайното време.
- Ако до следващата Ви доза остават по-малко от 12 часа, пропуснете забравената доза. След това приемете следващата си доза в обичайното време.
- Не вземайте двойна доза Forxiga, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Forxiga
Не спирайте приема на Forxiga, без преди това да говорите с лекаря си. Ако имате диабет, без това лекарство кръвната Ви захар може да се повиши.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно се свържете с лекар или най-близката болница, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

- **ангиоедем,** наблюдава се много рядко (може да засегне до 1 на 10 000 души).
  Признаци на ангиоедем са:
  – подуване на лицето, езика или гърлото;
  – затруднено преглъщане;
  – уртикария и проблеми с дишането.

- **диабетна кетоацидоза** – тя е рядка реакция при пациенти с диабет тип 2 (може да засегне до 1 на 1 000 души).
  Това са признаците на диабетна кетоацидоза (вижте също точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“):
  – повишени нива на „кетонни тела“ в урината или кръвта Ви;
  – гадене или повръщане;
  – болки в стомаха;

– прекомерна жажда;
– учестено и дълбоко дишане;
– объркаост;
– необичайна сънливост или умора;
– дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или необичайна миризма на урината или потта;
– бърза загуба на тегло.

Това може да се случи независимо от нивото на кръвната захар. Вашият лекар може да реши временно или окончателно да спре лечението Ви с Forxiga.

- **некротизиращ фасциит на перинеума** или гангрена на Фурние, сериозна инфекция на гениталиите или областта между гениталиите и ануса, наблюдава се много рядко.

Спрете приема на Forxiga и възможно най-бързо отидете на лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- **инфекции на пикочните пътища**, които се наблюдават често (може да засегне до 1 на 10 души).
  Признаци на тежка инфекция на пикочните пътища са:
  – повишена температура и/или втрисане;
  – парене при уриниране;
  – болка в кръста.

Макар това да не е често, ако забележите кръв в урината си, незабавно уведомете лекаря си.

Възможно най-бързо се свържете с лекаря си, ако получите някоя от изброените по-долу нежелани реакции:

- **понижаване на кръвната захар** (хипогликемия) – наблюдава се много често (може да засегне повече от 1 на 10 души) при пациенти с диабет при прием на това лекарство заедно със сулфонилурейно производно или инсулин.
  Признаци на понижаване на кръвната захар са:
  – треперене, потене, силна тревожност, ускорена сърдечна дейност;
  – глад, главоболие, промени в зрението;
  – промяна в настроението или объркване.

Вашият лекар ще Ви каже как да овладеете понижаването на кръвната захар и какво да правите, ако имате някои от изброените по-горе признаци.

Други нежелани реакции при прием на Forxiga:
Чести
- генитална инфекция (млечница) на пениса или влагалището (признаците може да включват дразнене, сърбеж, необичайна секреция или миризма);
- болка в гърба;
- отделяне на по-голямо количество урина от обичайно или по-често уриниране от обичайно;
- промяна в концентрацията на холестерола или липидите в кръвта Ви (установява се при изследване на кръвта);
- повишаване на броя на червените кръвни клетки в кръвта Ви (установява се при изследване на кръвта);
- намаляване на бъбречения клирънс на креатинина (установява се при изследване на кръвта) в началото на лечението;
- замайване;
- обрив.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- загуба на твърде много течности от организма (обезводняване, признаците може да включват силна сухота в устата или лепнене на устата, отделяне на твърде малко или дори никаква урина или ускорена сърдечна дейност);
- жажда;
- запек;
- нощно ставане по малка нужда;
- сухота в устата;
- намалено тегло;
- повишаване на креатинина (установява се при лабораторни кръвни изследвания) в началото на лечението;
- повишаване на уреята (установява се при лабораторни кръвни изследвания).

Много редки

- възпаление на бъбреците (тубулоинтерстициален нефрит)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Forxiga

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера или картонената опаковка съответно след „EXP” и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Forxiga

- Активното вещество е дапаглифлозин.
  Всяка филмирана таблетка (таблетка) Forxiga 5 mg съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 5 mg дапаглифлозин
  Всяка филмирана таблетка (таблетка) Forxiga 10 mg съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 10 mg дапаглифлозин.
- Другите съставки са:
  – ядро на таблетката: микрокристална целулоза (E460i), лактоза (вижте точка 2 „Forxiga съдържа лактоза”), кросповидон (E1202), силициев диоксид (E551), магнезиев стеарат (E470b).

– филмово покритие: поли (винилов алкохол) (E1203), титанов диоксид (E171), макрогол 3350 (E1521), талк (E553b), жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Forxiga и какво съдържа опаковката
Филмираните таблетки Forxiga 5 mg са жълти, двойноизпъкнали, кръгли с диаметър 0,7 cm. От едната страна имат надпис „5”, а от другата – „1427”.
Филмираните таблетки Forxiga 10 mg са жълти, осмоъгълни, със скосени ръбове, с диагонали приблизително 1,1 и 0,8 cm. От едната си страна имат надпис „10”, а от другата – „1428”.

Таблетките Forxiga 5 mg се предлагат в алуминиеви блистери в опаковки от 14, 28 или 98 филмирани таблетки в неперфорирани календарни блистери и от 30 x 1 или 90 x 1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.
Таблетките Forxiga 10 mg се предлагат в алуминиеви блистери в опаковки от 14, 28 или 98 филмирани таблетки в неперфорирани календарни блистери и от 10 x 1, 30 x 1 или 90 x 1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Великобритания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: + 359 (2) 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: + 370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: + 372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: + 385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: + 371 67377100

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: + 386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: + 421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu