

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Forxiga 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin.

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa da 5 mg contiene 25 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Gialla, biconvessa, rotonda con un diametro di 0,7 cm, con impresso "5" su un lato e "1427" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diabete mellito di Tipo 2

Forxiga è indicato in pazienti adulti non adeguatamente controllati per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio

- in monoterapia quando l'uso di metformina è ritenuto inappropriato a causa di intolleranza.
- in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete di tipo 2.

Per i risultati degli studi clinici rispetto alle associazioni con altri medicinali, agli effetti sul controllo glicemico e agli eventi cardiovascolari, e alle popolazioni studiate vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

Diabete mellito di Tipo 1

Forxiga è indicato negli adulti nel trattamento del diabete mellito di tipo 1 non sufficientemente controllato in aggiunta all'insulina in pazienti con BMI ≥ 27 kg/m², quando l'insulina da sola non fornisce un adeguato controllo glicemico nonostante ottimizzazione della terapia insulinica

Insufficienza cardiaca

Forxiga è indicato negli adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Diabete mellito di tipo 2

La dose raccomandata è di 10 mg di dapagliflozin una volta al giorno.

Quando dapagliflozin è utilizzato in associazione con insulina o un medicinale insulino secretagogo, come una sulfanilurea, per ridurre il rischio di ipoglicemia si può considerare la somministrazione di una dose più bassa di insulina o del medicinale insulino secretagogo (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Diabete mellito di tipo 1

Il trattamento con Forxiga deve essere iniziato e supervisionato da specialisti in diabete di tipo 1.

La dose raccomandata è di 5 mg una volta al giorno.

Dapagliflozin deve essere somministrato solo in aggiunta ad insulina.

Prima di iniziare il trattamento con dapagliflozin

- I fattori di rischio per chetoacidosi diabetica (CAD) devono essere valutati (vedere paragrafo 4.4).
- È necessario assicurarsi che i livelli di chetoni siano normali. Se i chetoni sono elevati (valori ematici di beta-idrossibutirrato maggiori di 0,6 mmol/L o valori di chetoni nelle urine +, il trattamento con dapagliflozin non deve essere iniziato fino a che i livelli di chetoni sono normali (vedere paragrafo 4.4).
- È necessario assicurarsi che il paziente dimostri la capacità di monitorare i livelli di chetoni.
- Si raccomanda che i pazienti effettuino ripetuti controlli dei livelli di chetoni al basale nell'arco di una o due settimane prima dell'inizio della terapia con dapagliflozin, e che i pazienti acquisiscano familiarità con il modo in cui i propri comportamenti e le situazioni intercorrenti possano influenzare i loro livelli di chetoni.
- I pazienti devono essere informati, in una sessione di formazione dedicata, sul rischio di CAD, su come riconoscere i fattori di rischio CAD, segni o sintomi, come e quando monitorare i livelli di chetoni e quali azioni intraprendere in caso di riscontro di elevati livelli di chetoni (vedere paragrafo 4.4).
- La correzione dell'ipovolemia prima dell'assunzione di dapagliflozin è raccomandata nei pazienti con questa condizione (vedere paragrafo 4.4).

Al fine di evitare l'ipoglicemia con la prima dose di dapagliflozin, si può prendere in considerazione una riduzione del 20% del primo bolo di insulina prandiale. Le dosi successive del bolo devono essere aggiustate individualmente in base ai risultati della glicemia. Non si raccomanda alcuna riduzione dell'insulina basale quando si inizia dapagliflozin. Successivamente, l'insulina basale deve essere aggiustata in base ai risultati della glicemia. Se necessario, la riduzione della dose di insulina deve essere eseguita con cautela per evitare chetosi e CAD.

Monitoraggio dei chetoni durante il trattamento

Dalla prima alla seconda settimana di trattamento con dapagliflozin, i chetoni devono essere monitorati su base regolare, quindi la frequenza del monitoraggio dei livelli di chetoni deve essere personalizzata, in base allo stile di vita e/o ai fattori di rischio del paziente (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere informati su quali azioni intraprendere se i livelli di chetoni sono elevati. Le azioni raccomandate sono elencate nella Tabella 1. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è preferibile rispetto a quella delle urine.

Tabella 1

Stadio clinico	Chetoni nel sangue (beta-idrossibutirrato)	Chetoni nelle urine	Azioni
Chetonemia	0,6-1,5 mmol/L	Tracce o lieve +	Il paziente può aver bisogno di assumere insulina extra e bere acqua. Il paziente deve misurare la glicemia e prendere in

			<p>considerazione l'assunzione di carboidrati extra se i livelli di glucosio sono bassi o normali.</p> <p>I livelli di chetoni devono essere misurati di nuovo dopo due ore.</p> <p>Il paziente deve immediatamente consultare il medico e sospendere l'assunzione di dapagliflozin se persistono livelli elevati ed in presenza di sintomi.</p>
CAD incipiente	> 1,5-3,0 mmol/L	Moderato ++	<p>Il paziente deve immediatamente consultare il medico e sospendere l'assunzione di dapagliflozin. Il paziente può aver bisogno di assumere extra insulina e bere acqua.</p> <p>Il paziente deve misurare la glicemia e prendere in considerazione l'assunzione di carboidrati extra se i livelli di glucosio sono normali o bassi.</p> <p>I livelli di chetoni devono essere misurati di nuovo dopo due ore.</p>
CAD probabile	> 3,0 mmol/L	Elevato o molto elevato +++ / ++++	<p>Il paziente deve recarsi immediatamente al pronto soccorso e sospendere l'assunzione di dapagliflozin.</p> <p>Il paziente può aver bisogno di assumere extra insulina e bere acqua.</p> <p>Il paziente deve misurare la glicemia e prendere in considerazione l'assunzione di carboidrati extra se i livelli di glucosio sono normali o bassi.</p>

Insufficienza cardiaca

La dose raccomandata è di 10 mg dapagliflozin una volta al giorno.

Nello studio DAPA-HF, dapagliflozin è stato somministrato in combinazione con altre terapie per l'insufficienza cardiaca (vedi paragrafo 5.1).

Popolazioni speciali

Trattamento del diabete mellito in pazienti con compromissione renale

Poiché l'efficacia glicemica dipende dalla funzione renale, Forxiga non deve essere iniziato per migliorare il controllo glicemico in pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata [GFR] <60 mL/min e deve essere interrotto a livelli di GFR persistentemente minori di 45 mL/min, (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in base alla funzione renale.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca in pazienti con compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base alla funzione renale (vedi paragrafo 4.4).

C'è una esperienza limitata con dapagliflozin per il trattamento di insufficienza cardiaca in pazienti con compromissione renale severa (GFR < 30 mL/min).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. In pazienti con compromissione epatica grave, è raccomandata una dose di partenza di 5 mg. Se ben tollerata, la dose può essere aumentata a 10 mg quando indicato (vedere paragrafi 4.1 del RCP 10 mg, 4.4 e 5.2).

Pazienti con diabete mellito di tipo 1

Forxiga 10 mg non è raccomandato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca in pazienti con diabete mellito di tipo 1 (vedi paragrafo 4.4).

Anziani (≥ 65 anni)

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in base all'età.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di dapagliflozin nei bambini di età compresa tra 0 e < 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Forxiga può essere assunto per via orale una volta al giorno indipendentemente dai pasti in ogni momento della giornata. Le compresse vanno deglutite intere.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione renale

Trattamento del diabete mellito

L'efficacia glicemica di dapagliflozin dipende dalla funzione renale, e l'efficacia è ridotta in pazienti che hanno una compromissione renale moderata ed è praticamente assente in pazienti con una compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2). In soggetti con compromissione renale moderata (GFR < 60 mL/min), una maggiore proporzione di soggetti trattati con dapagliflozin ha avuto reazioni avverse di aumento di creatinina, fosforo, ormone paratiroideo (PTH) e ipotensione, rispetto al placebo.

Per migliorare il controllo glicemico nel trattamento del diabete mellito, Forxiga non deve essere iniziato in pazienti con GFR < 60 mL/min e deve essere interrotto a livelli di GFR persistentemente minori di 45 mL/min. Forxiga non è stato studiato nella compromissione renale severa (GFR < 30 mL/min) o nella malattia renale allo stadio terminale (ESRD, end stage renal disease).

Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato come segue:

- Prima di iniziare dapagliflozin e almeno una volta all'anno successivamente (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).
- Prima di iniziare medicinali concomitanti che possono ridurre la funzione renale e poi periodicamente.
- Per una funzione renale con GFR < 60 mL/min, almeno da 2 a 4 volte all'anno.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca

C'è una limitata esperienza con dapagliflozin per il trattamento dell'insufficienza cardiaca in pazienti con severa compromissione renale (GFR < 30 mL/min).

Nei pazienti trattati con dapagliflozin sia per insufficienza cardiaca che per diabete mellito di tipo 2, si deve prendere in considerazione un trattamento aggiuntivo per la riduzione del glucosio se GFR scende costantemente al di sotto di 45 mL/min.

Compromissione epatica

C'è un'esperienza limitata in studi clinici in pazienti con compromissione epatica. L'esposizione a dapagliflozin è aumentata in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Uso nei pazienti a rischio di deplezione di volume, e/o ipotensione

Grazie al suo meccanismo d'azione, dapagliflozin aumenta la diuresi che può portare ad una modesta riduzione della pressione sanguigna osservata in studi clinici (vedere paragrafo 5.1). Può essere più pronunciata in pazienti con concentrazioni molto elevate di glucosio nel sangue.

Deve essere usata cautela nei pazienti per i quali un calo della pressione sanguigna indotto da dapagliflozin può rappresentare un rischio, così come nei pazienti in terapia antipertensiva con una storia di ipotensione o nei pazienti anziani.

In caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume (ad esempio malattie gastrointestinali), è raccomandato un attento monitoraggio dello stato di volume (ad esempio visita medica, misurazioni della pressione sanguigna, esami di laboratorio che includono l'ematocrito e degli elettroliti). È raccomandata la temporanea interruzione del trattamento con dapagliflozin per i pazienti che sviluppano deplezione di volume finché la deplezione non viene corretta (vedere paragrafo 4.8).

Chetoacidosi Diabetica

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) devono essere usati con cautela nei pazienti con aumentato rischio di CAD. I pazienti che possono essere a più alto rischio di CAD comprendono pazienti con una bassa riserva funzionale delle beta cellule (ad es. pazienti con diabete di tipo 1, pazienti con diabete di tipo 2 con peptide C basso o diabete autoimmune latente dell'adulto (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) oppure pazienti con storia di pancreatite), pazienti con condizioni che comportano una ridotta assunzione di cibo o una severa disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti con un aumentato fabbisogno insulinico a causa di patologia acuta, intervento chirurgico o abuso di alcool.

Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà a respirare, confusione, insolita fatica o sonnolenza. Se si verificano questi sintomi, i pazienti devono essere valutati immediatamente per la chetoacidosi, indipendentemente dai livelli ematici di glucosio.

Prima di iniziare il trattamento con dapagliflozin, devono essere presi in considerazione i fattori nell'anamnesi del paziente che possano predisporre alla chetoacidosi.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti ricoverati in ospedale per procedure chirurgiche maggiori o malattie gravi in fase acuta. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei chetoni. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è privilegiata rispetto a quella nelle urine. Il

trattamento con dapagliflozin può essere ripreso quando i valori dei chetoni sono normali e le condizioni del paziente si sono stabilizzate.

Diabete mellito di tipo 2

Sono stati riportati rari casi, inclusi casi potenzialmente letali e fatali di CAD in pazienti in trattamento con inibitori SGLT2, incluso dapagliflozin. In un certo numero di segnalazioni, la condizione clinica si è presentata in maniera atipica, con solo un moderato aumento della glicemia, inferiore a 14 mmol/L (250 mg/dL).

Nei pazienti in cui si sospetta o viene diagnosticata la CAD, il trattamento con dapagliflozin deve essere interrotto immediatamente.

La ripresa del trattamento con inibitori di SGLT2 in pazienti con precedente CAD non è raccomandata, a meno che non sia stato identificato un altro chiaro fattore precipitante e questo sia stato risolto.

Diabete mellito di tipo 1

Dapagliflozin non è stato studiato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca in pazienti con diabete mellito di tipo 1. Il trattamento di questi pazienti con dapagliflozin 10 mg non è raccomandato. Negli studi sul diabete mellito di tipo 1 con dapagliflozin, i pazienti hanno avuto un maggiore numero di eventi CAD rispetto al gruppo con placebo (vedere paragrafo 4.8).

Prima di iniziare dapagliflozin

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere valutati rispetto al rischio di CAD. Dapagliflozin non deve essere iniziato quando i pazienti sono a più alto rischio di CAD, come ad esempio:

- Pazienti con basso fabbisogno insulinico.
- Paziente con dosaggio di insulina non ottimale o che ha avuto problemi recenti di non aderenza o frequenti errori nel dosaggio di insulina e con difficile mantenimento di un adeguato dosaggio di insulina.
- Pazienti con aumentato fabbisogno insulinico a causa di malattie acute o interventi chirurgici.
- Pazienti che insistono nel mantenere una restrizione calorica, una restrizione dei carboidrati o una dieta chetogenica o che sono cronicamente con quantità sotto dosate di insulina (ad esempio per rimanere in uno stato lipolitico).
- Pazienti con storia recente o ricorrente di CAD.
- Pazienti con livelli elevati di chetoni (i valori di BHB sono maggiori di 0,6 mmol/L o i valori dei chetoni nelle urine +). Se i chetoni sono elevati (beta-idrossibutirrato di sangue che indica 0,6 mmol/L o maggiore), il trattamento con dapagliflozin non deve essere iniziato fino a che i livelli di chetoni non siano normali (vedere paragrafo 4.2).
- Pazienti incapaci o non disposti a monitorare i chetoni.
- Pazienti con eccessivo consumo di alcool o che usano droghe illecite.

I pazienti che utilizzano una pompa per infusione di insulina hanno un rischio più elevato di CAD e dovrebbero essere addestrati all'utilizzo della pompa, alla messa in atto di strategie comuni di risoluzione dei problemi quando si verificano interruzioni dell'erogazione di insulina tramite pompa (problemi con il sito di inserimento, occlusione del catetere, serbatoio vuoto, ecc.) e se necessario in caso di malfunzionamento della pompa l'uso di iniezioni di insulina supplementari con penna o siringa. I pazienti devono prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di chetoni da tre a quattro ore dopo aver cambiato il set infusionale. I pazienti che utilizzano una pompa devono anche controllare i loro livelli di chetoni se si sospetta una qualsiasi interruzione dell'erogazione di insulina, indipendentemente dai livelli di glucosio nel sangue. Le iniezioni di insulina devono essere somministrate entro 2 ore da un valore inspiegabilmente alto di glucosio /chetoni nel sangue e il trattamento con dapagliflozin deve essere interrotto.

- I pazienti devono essere istruiti sul rischio di CAD, sottolineando che la CAD può verificarsi anche quando i livelli di glucosio nel sangue sono inferiori a 14 mmol/L (250 mg / dL).

- Il paziente deve essere informato su come riconoscere i fattori di rischio che possono predisporre alla chetosi (compresa chetosi da fame) e CAD e come riconoscere i segni o sintomi di CAD.
- Dapagliflozin deve essere somministrato solo a pazienti che sono in grado di monitorare i livelli di chetoni e che sono addestrati a riconoscere quando è più appropriato farlo.
- Dapagliflozin deve essere somministrato a pazienti con accesso agli strumenti per misurare i chetoni e accesso immediato a un medico se i livelli di chetoni nel sangue o nelle urine sono elevati.
- I pazienti devono essere istruiti su quali azioni intraprendere quando si sospetta chetosi /CAD e quando interrompere la terapia con dapagliflozin (vedere paragrafo 4.2).
- La CAD dovrebbe essere trattata secondo gli standard di cura. Può essere richiesto un supplemento di carboidrati in aggiunta all'idratazione e all'insulina rapida aggiuntiva (vedere Tabella 1 nella paragrafo 4.2).

Nei pazienti in cui è sospettata o diagnosticata la CAD, il trattamento con dapagliflozin deve essere interrotto immediatamente.

La ripresa del trattamento con inibitori di SGLT2 in pazienti con precedente CAD verificatasi durante il trattamento con inibitori di SGLT2, non è raccomandata, a meno che non sia stato identificato un altro chiaro fattore precipitante e questo sia stato risolto.

Durante il trattamento con dapagliflozin

- La terapia di insulina deve essere continuamente ottimizzata.
- Se necessario per prevenire l'ipoglicemia, la riduzione della dose di insulina deve essere eseguita con cautela per evitare chetoacidosi e CAD (vedere paragrafo 4.2).
- In caso di una marcata riduzione del fabbisogno insulinico, deve essere presa in considerazione l'interruzione di dapagliflozin.

Monitoraggio dei chetoni

Il paziente deve essere avvisato di misurare i propri livelli di chetoni (urina o sangue) se si presentano segni o sintomi di chetoacidosi. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è preferibile a quella delle urine. I chetoni devono essere monitorati regolarmente durante le prime due settimane, quindi la frequenza del monitoraggio dei livelli di chetoni deve essere personalizzata, in base allo stile di vita e/o ai fattori di rischio del paziente (vedere paragrafo 4.2). I livelli di chetoni dovrebbero essere controllati anche in situazioni che possono predisporre o aumentare il rischio di CAD.

I pazienti devono essere informati su quali azioni intraprendere se i livelli di chetoni sono elevati. Le azioni raccomandate sono elencate nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2)

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

Successivamente all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di fascite necrotizzante del perineo (nota anche come gangrena di Fournier) in pazienti di sesso femminile e maschile trattati con inibitori del SGLT2 (vedere paragrafo 4.8). Si tratta di un evento raro ma grave e potenzialmente letale che richiede interventi chirurgici e terapie antibiotiche urgenti.

I pazienti devono essere invitati a contattare il medico se manifestano una combinazione di sintomi di dolore, dolorabilità, eritema o tumefazione nella zona genitale o perineale, in associazione a febbre o malessere. Va ricordato che la fascite necrotizzante può essere preceduta da un'infezione urogenitale o un ascesso perineale. Qualora si sospetti la gangrena di Fournier, è opportuno interrompere Forxiga e avviare un trattamento immediato (comprendente antibiotici e rimozione chirurgica dei tessuti).

Infezioni delle vie urinarie

L'escrezione urinaria di glucosio può essere associata ad un aumentato rischio di infezione delle vie urinarie; pertanto, si deve considerare la temporanea interruzione di dapagliflozin durante il trattamento della pielonefrite o della sepsi urinaria.

Anziani (≥ 65anni)

I pazienti anziani possono avere un più elevato rischio di deplezione di volume e hanno più probabilità di essere trattati con diuretici.

I pazienti anziani hanno più probabilità di avere una funzione renale ridotta e/o di essere trattati con medicinali antipertensivi che possono causare modifiche della funzione renale come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I (ACE, *angiotensin converting enzyme*) ed i bloccanti del recettore dell'angiotensina II tipo 1 (ARB, *angiotensin receptor blockers*). Le stesse raccomandazioni per la funzione renale valgono per i pazienti anziani come per tutti i pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

Insufficienza cardiaca

L'esperienza con dapagliflozin nelle classi NYHA IV è limitata.

Amputazioni a carico degli arti inferiori

È stato osservato un aumento dei casi di amputazione a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) in studi clinici lungo termine con diabete mellito di tipo 2, condotti con degli inibitori di SGLT2. Non è noto se ciò costituisca un effetto di classe. È importante consigliare i pazienti con diabete di eseguire regolarmente in maniera preventiva la cura dei piedi.

Esami delle urine

A causa del suo meccanismo d'azione, i pazienti che assumono Forxiga, risulteranno positivi al test del glucosio nelle urine.

Lattosio

Le compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da totale deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

Dapagliflozin può aumentare l'effetto diuretico dei diuretici tiazidici e dell'ansa e può incrementare il rischio di disidratazione e ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Insulina e medicinali secretagoghi dell'insulina

L'insulina e i medicinali secretagoghi dell'insulina, come le sulfaniluree, causano ipoglicemia. Pertanto, può essere richiesta una dose più bassa di insulina o di un medicinale insulino secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia quando vengono utilizzati in associazione con dapagliflozin in pazienti con diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 e un rischio noto di ipoglicemia frequente o grave, può essere necessario ridurre la dose di insulina al momento di iniziare il trattamento con dapagliflozin per

ridurre il rischio di ipoglicemia. Se necessario, la riduzione della dose di insulina deve essere eseguita con cautela per evitare chetosi e CAD (vedere paragrafo 4.2).

Interazioni farmacocinetiche

Dapagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla UDP glucuronosiltransferasi 1A9 (UGT1A9).

In studi *in vitro*, dapagliflozin non ha inibito né il citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, né ha indotto il CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Pertanto, non ci si aspetta che dapagliflozin alteri la clearance metabolica di medicinali co-somministrati che sono metabolizzati da questi enzimi.

Effetto di altri medicinali su dapagliflozin

Studi di interazione condotti in soggetti sani, utilizzando principalmente un disegno a dose singola, suggeriscono che il profilo farmacocinetico di dapagliflozin non è alterato da metformina, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, idroclorotiazide, bumetanide, valsartan o simvastatina.

In seguito alla co-somministrazione di dapagliflozin con rifampicina (un induttore di diversi trasportatori attivi e di enzimi che metabolizzano medicinali) è stata osservata una riduzione del 22% nell'esposizione sistemica di dapagliflozin (AUC), ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Non è atteso un effetto clinicamente rilevante con altri induttori (ad es. carbamazepina, fenitoina, fenobarbital).

In seguito alla co-somministrazione di dapagliflozin con acido mefenamico (un inibitore del UGT1A9), è stato osservato un incremento del 55% nell'esposizione sistemica di dapagliflozin, ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose.

Effetto di dapagliflozin su altri medicinali

In studi di interazione condotti in soggetti sani, utilizzando principalmente un disegno a dose singola, dapagliflozin non ha alterato i profili farmacocinetici di metformina, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, idroclorotiazide, bumetanide, valsartan, digossina (un substrato della glicoproteina P, P-gp) o warfarin (S-warfarin, un substrato del CYP2C9) né gli effetti anticoagulanti di warfarin misurati attraverso l'INR. L'associazione di una dose singola di dapagliflozin 20 mg e simvastatina (un substrato del CYP3A4) ha determinato un aumento del 19% dell'AUC di simvastatina e un incremento del 31% dell'AUC di simvastatina acida. L'aumento delle esposizioni a simvastatina e simvastatina acida non è considerato clinicamente rilevante.

Interferenza con l'analisi del 1,5-anidro-glucitolo (1,5 AG)

Il monitoraggio del controllo glicemico attraverso l'analisi del 1,5 AG non è raccomandato in quanto le misurazioni del 1,5 AG non sono attendibili nella valutazione del controllo glicemico nei pazienti che assumono inibitori del SGLT2. Si consiglia l'uso di metodi alternativi per monitorare il controllo glicemico.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di dapagliflozin in donne in gravidanza. Studi su ratti hanno mostrato tossicità durante la fase di sviluppo dei reni che corrisponde al secondo e al terzo trimestre di gravidanza nell'essere umano (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, l'uso di dapagliflozin non è raccomandato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con dapagliflozin deve essere interrotto.

Allattamento

Non è noto se dapagliflozin e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di dapagliflozin/metaboliti nel latte, nonché effetti farmacologicamente mediati nella progenie allattata (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Dapagliflozin non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto di dapagliflozin sulla fertilità non è stato studiato nell'uomo. In ratti maschi e femmine, dapagliflozin non ha mostrato effetti sulla fertilità a qualsiasi dose testata.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Forxiga non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti del rischio di ipoglicemia quando dapagliflozin è usato in associazione con una sulfanilurea o l'insulina.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Diabete mellito di tipo 2

Negli studi clinici nel diabete di tipo 2, più di 15.000 pazienti sono stati trattati con dapagliflozin. La valutazione primaria di sicurezza e tollerabilità è stata condotta in un'analisi aggregata predefinita di 13 studi a breve termine (superiore a 24 settimane) controllati con placebo, con 2.360 soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg e 2.295 trattati con placebo.

Nello studio degli esiti cardiovascolari di dapagliflozin nel diabete mellito di tipo 2 (studio DECLARE, vedere sezione 5.1), 8,574 pazienti hanno ricevuto 10 mg e 8,579 hanno ricevuto placebo per un'esposizione media di 48 mesi. In totale, ci sono stati 30,623 anni/paziente di esposizione a dapagliflozin.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state le infezioni genitali.

Diabete mellito di tipo 1

In due studi clinici controllati vs placebo nei soggetti con diabete mellito di tipo 1, 548 soggetti sono stati trattati con dapagliflozin 5 mg in aggiunta ad aggiustamento della dose di insulina e 532 sono stati trattati con placebo in aggiunta ad aggiustamento della dose di insulina.

Il profilo di sicurezza di dapagliflozin nei soggetti con diabete mellito di tipo 1 era simile al noto profilo di sicurezza di dapagliflozin nei soggetti con diabete mellito di tipo 2. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 1, la chetoacidosi diabetica è stata riportata con frequenza comune. Vedere "Descrizione delle reazioni avverse selezionate" e il paragrafo 4.4.

Insufficienza cardiaca

Nello studio sui risultati cardiovascolari di dapagliflozin in pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (studio DAPA-HF), 2.368 pazienti sono stati trattati con dapagliflozin 10

mg e 2.368 pazienti con placebo per un tempo di esposizione mediano di 18 mesi. La popolazione dei pazienti comprendeva pazienti con diabete mellito di tipo 2 e pazienti senza diabete, e pazienti con eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m².

Il profilo di sicurezza complessivo di dapagliflozin nei pazienti con insufficienza cardiaca è stato coerente con il noto profilo di sicurezza di dapagliflozin.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate in studi clinici controllati con placebo e sorveglianza post- marketing. Nessuna è risultata correlata alla dose. Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi (SOC). Le categorie di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Reazioni avverse osservate in studi clinici controllati con placebo^a e nell'esperienza post-marketing

Classificazione per organi e sistemi	Molto comune	Comune[*]	Non comune^{**}	Raro	Molto raro
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate ^{*,b,c} Infezione delle vie urinarie ^{*,b,d}	Infezione fungina ^{**}		Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier) ^{b,i}
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Ipoglicemia (quando usato con SU o insulina) ^b	Chetoacidosi diabetica (quando usata nel diabete di tipo 1) ^{b,i,k}	Deplezione di volume ^{b,e} Sete ^{**}	Chetoacidosi diabetica (quando usata nel diabete mellito di tipo 2) ^{b,i,l}	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Capogiri			
<i>Patologie gastrointestinali</i>			Stipsi ^{**} Bocca secca ^{**}		
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Eruzione cutanea ^j			Angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Mal di schiena [*]			
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Disuria Poliuria ^{*,f}	Nicturia ^{**}		
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			Prurito vulvovaginale ^{**} Prurito genitale ^{**}		

<i>Esami diagnostici</i>		Aumento dell'ematocrito ^g Riduzione della clearance renale della creatinina durante il trattamento iniziale ^b Dislipidemia ^h	Aumento del livello ematico di creatinina durante il trattamento iniziale ^{*,b} Aumento del livello ematico di urea ^{**} Riduzione del peso corporeo ^{**}		
--------------------------	--	---	--	--	--

^aLa tabella contiene i dati raccolti fino a 24 settimane (a breve termine) a prescindere della terapia di salvataggio glicemica.

^bPer maggiori informazioni vedere la sottosezione corrispondente riportata di seguito.

^cVulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate includono, ad es. i termini preferiti predefiniti: infezione micotica vulvovaginale, infezione vaginale, balanite, infezione genitale fungina, candidosi vulvovaginale, vulvovaginite, balanite da candida, candidosi genitale, infezione genitale, infezione genitale maschile, infezione del pene, vulvite, vaginite batterica, ascesso vulvare.

^dInfezione del tratto urinario include i seguenti termini preferiti elencati secondo la frequenza riportata: infezioni del tratto urinario, cistite, infezioni del tratto urinario da *Escherichia*, infezioni del tratto genitourinario, pielonefrite, trigonite, uretrite, infezioni renali e prostatite.

^eLa deplezione di volume include, ad es. i termini preferiti predefiniti: disidratazione, ipovolemia, ipotensione.

^fPoliuria include i termini preferiti: pollachiuria, poliuria, aumento dell'escrezione urinaria.

^gLe variazioni medie dal basale dell'ematocrito sono state 2,30% per dapagliflozin 10 mg vs -0,33% per il placebo. Valori dell'ematocrito >55% sono stati riportati nel 1,3% dei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg vs 0,4% dei soggetti trattati con placebo.

^hLa variazione percentuale media dal basale per dapagliflozin 10 mg vs placebo, è stata rispettivamente: colesterolo totale 2,5% vs 0,0%; colesterolo HDL 6,0% vs 2,7%; colesterolo LDL 2,9% vs -1,0%; trigliceridi -2,7% vs -0,7%.

ⁱVedere paragrafo 4.4.

^jLa reazione avversa è stata identificata tramite la sorveglianza post-marketing. L'eruzione cutanea include i seguenti termini preferiti, elencati in ordine di frequenza negli studi clinici: eruzione cutanea, eruzione cutanea generalizzata, esantema pruriginoso, esantema maculare, esantema maculo-papulare, esantema pustoloso, esantema vescicolare ed esantema eritematoso. Negli studi clinici controllati con controllo attivo e con placebo (dapagliflozin, N=5936, qualsiasi controllo, N=3403), la frequenza di eruzione cutanea è risultata simile, rispettivamente, per dapagliflozin (1,4%) e qualsiasi controllo (1,4%).

^kLa frequenza della reazione avversa è stata identificata da studi controllati vs placebo nell'intera popolazione di soggetti con diabete mellito di tipo 1.

^lSegnalata nello studio degli esiti cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 (DECLARE). La frequenza è basata su tasso annuale.

*Segnalata nel $\geq 2\%$ dei soggetti e $\geq 1\%$ e più e in almeno 3 e più soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg rispetto al placebo.

**Segnalata dallo sperimentatore come possibilmente correlata, probabilmente correlata o correlata al trattamento in studio e riportata in $\geq 0,2\%$ dei soggetti e $\geq 0,1\%$ e più ed in almeno 3 e più soggetti trattati con 10 mg di dapagliflozin rispetto al placebo.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Vulvovaginite, balanite ed infezioni genitali correlate

Nel pool dei 13 studi di sicurezza aggregati, vulvovaginiti, balaniti ed infezioni genitali correlate sono state riportate nel 5.5% e nello 0.6% dei soggetti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. La maggior parte delle infezioni sono state da lievi a moderate, e i soggetti hanno risposto ad un iniziale ciclo di trattamento e raramente si sono risolte con l'interruzione dal trattamento di dapagliflozin. Queste infezioni sono state più frequenti nelle donne (8.4% e 1.2% per dapagliflozin e placebo, rispettivamente), e i soggetti con una storia pregressa avevano più probabilità di avere un'infezione ricorrente.

Nello studio DECLARE, il numero di pazienti con eventi avversi seri di infezioni genitali sono stati pochi e bilanciati: 2 pazienti in ciascun gruppo di dapagliflozin e placebo.

Nello studio DAPA-HF, nessun paziente ha segnalato eventi avversi gravi di infezioni genitali nel gruppo dapagliflozin e uno nel gruppo placebo. Ci sono stati 7 (0,3%) pazienti con eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento a causa di infezioni genitali nel gruppo dapagliflozin e nessuno nel gruppo placebo.

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

Successivamente all'immissione in commercio, sono stati segnalati casi di gangrena di Fournier in pazienti trattati con inibitori del SGLT2, incluso dapagliflozin (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio DECLARE con 17.160 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e un tempo di esposizione mediana di 48 mesi, sono stati riportati un totale di 6 casi di gangrena di Fournier, uno nel gruppo trattato con dapagliflozin e 5 nel gruppo con placebo.

Ipoglicemia

La frequenza di ipoglicemia dipendeva dal tipo di terapia di base impiegata negli studi clinici con diabete mellito.

Negli studi di dapagliflozin in monoterapia, come associazione aggiuntiva a metformina o come associazione aggiuntiva a sitagliptin (con o senza metformina), la frequenza degli episodi minori di ipoglicemia è stata simile (< 5%) tra i gruppi di trattamento, compreso il placebo fino a 102 settimane di trattamento. In tutti gli studi, gli eventi maggiori di ipoglicemia sono stati non comuni e comparabili tra i gruppi trattati con dapagliflozin o placebo. Studi sulle terapie aggiuntive con sulfanilurea e insulina hanno riscontrato tassi più alti di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.5).

In uno studio di associazione aggiuntiva alla glimepiride, alle settimane 24 e 48 sono stati segnalati episodi minori di ipoglicemia più frequentemente nel gruppo trattato con dapagliflozin 10 mg più glimepiride (6,0% e 7,9%, rispettivamente), rispetto al gruppo trattato con placebo più glimepiride (2,1% e 2,1%, rispettivamente).

In uno studio di associazione aggiuntiva all'insulina, sono stati segnalati episodi di ipoglicemia maggiore nello 0,5% e 1,0% dei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg più insulina rispettivamente alle settimane 24 e 104, e nello 0,5% dei soggetti del gruppo trattato con placebo più insulina alle settimane 24 e 104. Sono stati segnalati episodi di ipoglicemia minore alle settimane 24 e 104, rispettivamente nel 40,3% e 53,1% dei soggetti che avevano ricevuto dapagliflozin 10 mg più insulina e nel 34,0% e 41,6% dei soggetti che avevano ricevuto placebo più insulina.

In uno studio di associazione aggiuntiva alla metformina e a una sulfanilurea fino a 24 settimane, non sono stati segnalati episodi di ipoglicemia maggiore. Episodi di ipoglicemia minore sono stati riportati nel 12,8% dei soggetti che avevano ricevuto dapagliflozin 10 mg più metformina e una sulfanilurea e nel 3,7% dei soggetti che avevano ricevuto placebo più metformina e una sulfanilurea.

Nello studio DECLARE, non è stato osservato alcun aumento del rischio di ipoglicemia severa con terapia di dapagliflozin in confronto al placebo. Eventi di ipoglicemia severa sono stati riportati in 58 (0,7%) pazienti trattati con dapagliflozin e 83 (1,0%) pazienti trattati con placebo.

Nello studio DAPA-HF, gli eventi di ipoglicemia maggiore sono stati segnalati in 4 (0,2%) pazienti in entrambi i gruppi di trattamento con dapagliflozin e placebo e osservati solo in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Deplezione di volume

Nel pool di 13 studi di sicurezza aggregati, sono state segnalate reazioni indicative di deplezione di volume (inclusi casi di disidratazione, ipovolemia o ipotensione) nell'1,1% e nello 0,7% dei soggetti trattati rispettivamente con dapagliflozin 10 mg e placebo. Si sono verificate reazioni gravi nel < 0,2% dei soggetti bilanciate tra dapagliflozin 10 mg e placebo (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio DECLARE, il numero di pazienti con eventi indicativi di deplezione di volume sono stati bilanciati tra i gruppi di trattamento: 213 (2.5%) e 207 (2.4%) nei gruppi di dapagliflozin e placebo, rispettivamente. Sono stati riportati 81 (0,9%) e 70 (0.8%) eventi avversi seri nel gruppo di dapagliflozin e placebo, rispettivamente. Gli eventi sono stati generalmente bilanciati tra i gruppi di trattamento nei diversi sottogruppi di età, uso di diuretici, pressione sanguigna e uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) / bloccanti del recettore dell' angiotensina II di tipo 1 (ARB). Nei pazienti con eGFR < 60 mL/min/1.73 m² al basale, ci sono stati 19 eventi avversi seri indicativi di deplezione di volume nel gruppo con dapagliflozin e 13 nel gruppo con placebo.

Nello studio DAPA-HF, il numero di pazienti con eventi indicativi di deplezione di volume sono stati 170 (7,2%) nel gruppo dapagliflozin e 153 (6,5%) nel gruppo placebo. Vi era un minor numero di pazienti con gravi eventi di sintomi indicativi di deplezione di volume nel gruppo dapagliflozin (23 [1,0%]) rispetto al gruppo placebo (38 [1,6%]). I risultati sono stati simili indipendentemente dalla presenza di diabete al basale e al eGFR basale.

Chetoacidosi diabetica nel diabete mellito di tipo 2

Nello studio DECLARE con un tempo medio di esposizione di 48 mesi, sono stati riportati eventi di CAD in 27 pazienti nel gruppo con 10 mg di dapagliflozin e in 12 pazienti nel gruppo con placebo. Gli eventi si sono verificati uniformemente durante il periodo dello studio. Dei 27 pazienti con eventi di CAD, 22 ricevevano un concomitante trattamento di insulina al momento dell'evento. I fattori precipitanti per la CAD sono stati come previsto in una popolazione di diabete mellito di tipo 2 (vedi sezione 4.4).

Nello studio DAPA-HF, sono stati riportati eventi di CAD in 3 pazienti con diabete mellito di tipo 2 nel gruppo dapagliflozin e nessuno nel gruppo placebo.

Chetoacidosi diabetica nel diabete mellito di tipo 1

Nei due studi clinici di dapagliflozin controllati con placebo nel diabete mellito di tipo 1, i pazienti sono stati istruiti a monitorare la concentrazione ematica di chetoni in caso di sintomi sospetti di CAD e a richiedere consiglio/attenzione al medico se l'automonitoraggio della chetonemia misurata fosse $\geq 0,6$ mmol/l. Nei dati aggregati di 52 settimane, eventi di CAD sono stati riportati in 22 (4,0%) pazienti nel gruppo dapagliflozin 5 mg e in 6 (1,1%) pazienti nel gruppo placebo, con un corrispondente tasso di incidenza per 100 pazienti l'anno di 4,62 per dapagliflozin 5 mg e 1,27 per il placebo. Gli eventi di CAD verificati sono risultati uniformemente distribuiti durante il periodo di studio clinico. Dosi non adeguate di insulina (mancata somministrazione di insulina o malfunzionamento della pompa insulinica) sono stati i fattori precipitanti più comuni. 6 eventi su 23 di CAD nel gruppo di dapagliflozin 5 mg si sono verificati in pazienti che presentavano glicemia nell'intervallo euglicemico (<14 mmol/L o 250 mg/dL).

Infezioni delle vie urinarie

Nel pool di 13 studi di sicurezza aggregati, sono state segnalate più frequentemente infezioni delle vie urinarie per dapagliflozin 10 mg in confronto al placebo (rispettivamente, 4,7% vs 3,5%; vedere paragrafo 4.4). La maggior parte delle infezioni sono state da lievi a moderate, e i soggetti hanno risposto ad un ciclo iniziale di trattamento standard, e raramente hanno portato all'interruzione del trattamento con dapagliflozin. Tali infezioni sono state segnalate più frequentemente nelle donne e i soggetti con una storia pregressa avevano più probabilità di avere un'infezione ricorrente.

Nello studio DECLARE, sono stati riportati eventi avversi seri di infezioni del tratto urinario meno frequentemente con dapagliflozin in confronto al placebo, 79 (0.9%) eventi versus 109 (1.3%) eventi, rispettivamente.

Nello studio DAPA-HF, il numero di pazienti con eventi avversi gravi di infezioni del tratto urinario sono stati 14 (0,6%) nel gruppo dapagliflozin e 17 (0,7%) nel gruppo placebo. Ci sono stati 5 (0,2%) pazienti con eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento a causa di infezioni del tratto urinario sia nel gruppo dapagliflozin che placebo.

Aumento della creatinina

Reazioni avverse al farmaco correlate all'aumento della creatinina sono state raggruppate (ad es. ridotta clearance renale della creatinina, compromissione renale, aumento della creatinina plasmatica e ridotta filtrazione glomerulare). Nel pool di 13 studi di sicurezza, questo gruppo di reazioni è stato riportato nel 3,2% e nell'1,8% dei pazienti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. Nei pazienti con funzionalità renale normale o compromissione renale moderata (eGFR al basale ≥ 60 mL/min/1,73m²) questo gruppo di reazioni è stato riportato nell'1,3% e nello 0,8% dei pazienti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. Queste reazioni sono state più comuni nei pazienti con eGFR al basale ≥ 30 e < 60 mL/min/1,73 m² (18,5% nei pazienti trattati con dapagliflozin 10 mg e 9,3% in quelli trattati con placebo).

Un'ulteriore valutazione dei pazienti che avevano avuto reazioni avverse correlate ai reni ha mostrato che la maggior parte ha avuto cambiamenti nei livelli di creatinina nel siero di $\leq 0,5$ mg/dL dal basale. Gli aumenti nei livelli di creatinina sono stati generalmente transitori durante il trattamento continuo o reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Nello studio DECLARE, includendo pazienti più anziani e pazienti con compromissione renale (eGFR meno di 60 mL/min/1.73 m²), l'eGFR è diminuito nel tempo in entrambi i gruppi di trattamento. Ad 1 anno, la media di eGFR era leggermente inferiore, e a 4 anni, la media di eGFR era leggermente superiore nel gruppo di dapagliflozin in confronto con il gruppo placebo.

Nello studio DAPA-HF, eGFR è diminuito nel tempo sia nel gruppo dapagliflozin che nel gruppo placebo. La diminuzione iniziale dell'eGFR medio è stata di -4,3 mL/min/1,73 m² nel gruppo dapagliflozin e di -1,1 mL/min/1,73 m² nel gruppo placebo. A 20 mesi, la variazione rispetto al basale di eGFR era simile tra i gruppi di trattamento: -5,3 mL/min/1,73 m² per dapagliflozin e -4,5 mL/min/1,73 m² per placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dapagliflozin somministrato a dosi orali singole fino a 500 mg (50 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) non ha mostrato alcuna forma di tossicità in soggetti sani. Questi soggetti avevano livelli rilevabili di glucosio nelle urine per un periodo di tempo dose correlato (almeno 5 giorni per 500 mg di dose), senza casi di disidratazione, ipotensione o squilibrio elettrolitico, e senza un effetto clinicamente rilevante sull'intervallo QTc. L'incidenza di ipoglicemia è risultata simile al placebo. Negli studi clinici in cui sono state somministrate singole dosi giornaliere fino a 100 mg (10 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) per 2 settimane in soggetti sani e con diabete mellito di tipo 2, l'incidenza dell'ipoglicemia è risultata leggermente superiore al placebo e non era dose correlata. I tassi di frequenza degli eventi avversi inclusa la disidratazione o l'ipotensione sono risultati simili al placebo, e non ci sono state alterazioni dose correlate clinicamente rilevanti dei parametri di laboratorio, inclusi i livelli sierici degli elettroliti e i marcatori di funzionalità renale.

In caso di sovradosaggio, si deve attuare un trattamento appropriato di sostegno secondo quanto richiesto dalle condizioni cliniche del paziente. L'eliminazione di dapagliflozin attraverso l'emodialisi non è stata studiata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), codice ATC: A10BK01

Meccanismo d'azione

Dapagliflozin è un inibitore molto potente (K_i : 0,55 nM), selettivo e reversibile dell'SGLT2.

L'inibizione di SGLT2 da parte di dapagliflozin riduce il riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nel tubulo renale prossimale con una concomitante riduzione del riassorbimento del sodio che porta all'escrezione urinaria del glucosio e alla diuresi osmotica. Dapagliflozin aumenta inoltre il rilascio di sodio a livello del tubulo distale, che si ritiene aumenti il feedback tubuloglomerulare e riduca la pressione intraglomerulare. Tutto ciò, associato alla diuresi osmotica, porta ad una riduzione del sovraccarico di volume, riduzione della pressione sanguigna, e riduzione del pre-carico e post-carico, che possono avere effetti benefici sul rimodellamento cardiaco. Altri effetti includono un aumento dell'ematocrito e la riduzione del peso corporeo. I benefici cardiaci di dapagliflozin non dipendono esclusivamente dall'effetto di riduzione della glicemia e non sono limitati ai pazienti con diabete, come dimostrato nello studio DAPA-HF.

Dapagliflozin migliora sia la glicemia a digiuno sia postprandiale riducendo il riassorbimento renale di glucosio che porta all'escrezione urinaria di glucosio. Tale escrezione di glucosio (effetto glicosurico) è osservata dopo la prima dose, è continua per un intervallo di somministrazione di 24 ore ed è mantenuta per la durata del trattamento. La quantità di glucosio rimossa dal rene attraverso questo meccanismo dipende dalla concentrazione ematica di glucosio e dal GFR. Quindi, nei soggetti con normali livelli di glucosio nel sangue, dapagliflozin ha una bassa propensione a causare ipoglicemia. Dapagliflozin non compromette la produzione endogena normale di glucosio in risposta all'ipoglicemia. Dapagliflozin agisce indipendentemente dalla secrezione di insulina e dall'azione dell'insulina. In studi clinici con dapagliflozin, è stato osservato un miglioramento nel modello di valutazione dell'omeostasi della funzionalità delle cellule beta (HOMA beta-cell).

L'SGLT2 è espresso selettivamente nel rene. Dapagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è > 1.400 volte più selettivo per SGLT2 rispetto a SGLT1, il trasportatore principale nell'intestino responsabile dell'assorbimento di glucosio.

Effetti farmacodinamici

Sono stati osservati incrementi della quantità di glucosio escreto nelle urine di soggetti sani e con diabete mellito di tipo 2 in seguito alla somministrazione di dapagliflozin. All'incirca 70 g di glucosio al giorno sono stati escreti nelle urine (corrispondenti a 280 kcal/giorno) a una dose di dapagliflozin pari a 10 mg/die in soggetti con diabete mellito di tipo 2 per 12 settimane. Sono emerse evidenze a conferma di un'escrezione prolungata di glucosio nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 che hanno ricevuto una dose di 10 mg/die di dapagliflozin fino a 2 anni.

Questa escrezione urinaria di glucosio, indotta da dapagliflozin, determina anche una diuresi osmotica e incrementi del volume urinario in soggetti con diabete mellito di tipo 2. Gli aumenti del volume urinario in soggetti con diabete mellito di tipo 2 trattati con 10 mg di dapagliflozin sono perdurati fino a 12 settimane e corrispondevano approssimativamente a 375 mL/giorno. L'incremento del volume urinario è stato correlato a un aumento esiguo e transitorio dell'escrezione urinaria di sodio, che non è stato associato ad alterazioni delle concentrazioni sieriche di sodio.

Anche l'escrezione urinaria di acido urico è aumentata temporaneamente (per 3-7 giorni) ed era associata a una diminuzione prolungata della concentrazione sierica di acido urico. A 24 settimane, le riduzioni delle concentrazioni sieriche di acido urico variavano da -48,3 a -18,3 micromoli/L (da -0,87 a -0,33 mg/dL).

Efficacia e sicurezza clinica

Diabete mellito di tipo 2

Sia il miglioramento del controllo glicemico che la riduzione della comorbidità cardiovascolare e della mortalità sono parte integrante del trattamento del diabete di tipo 2.

Sono stati condotti quattordici studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco su 7,056 soggetti con diabete mellito di tipo 2 per valutare l'efficacia glicemica e la sicurezza di Forxiga; in questi studi 4,737 soggetti sono stati trattati con dapagliflozin. Dodici studi prevedevano un periodo di trattamento di 24 settimane, 8 studi avevano fasi di estensione a lungo termine da 24 a 80 settimane (fino a una durata massima totale dello studio di 104 settimane), uno studio aveva un periodo di trattamento di 28 settimane, e uno studio aveva una durata pari a 52 settimane con estensione a lungo termine di 52 e 104 settimane (durata totale dello studio di 208 settimane). La durata media del diabete andava da 1,4 a 16,9 anni. Il 50% dei soggetti soffriva di compromissione renale lieve ed l'11% di compromissione renale moderata. Il 51% dei soggetti era di sesso maschile, l'84% era di razza bianca, l'8% era asiatico, il 4% era di razza nera e il 4% apparteneva ad altri gruppi razziali. L'81% dei soggetti aveva un indice di massa corporea (BMI, *body mass index*) ≥ 27 . Due studi di 12 settimane controllati verso placebo sono inoltre stati condotti in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato e ipertensione.

Uno studio sugli esiti cardiovascolari (DECLARE) è stato condotto con 10 mg di dapagliflozin in confronto a placebo in 17,160 pazienti con diabete mellito di tipo 2 con o senza malattia cardiovascolare accertata per valutare l'effetto sugli eventi cardiovascolari e renali.

Controllo glicemico

Monoterapia

È stato realizzato uno studio clinico in doppio cieco, controllato vs placebo, della durata di 24 settimane (con un periodo di estensione supplementare) per valutare la sicurezza e l'efficacia della monoterapia con Forxiga in soggetti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato. Il trattamento con dapagliflozin una volta al giorno ha prodotto riduzioni statisticamente significative ($p < 0,0001$) di emoglobina glicata (HbA1c) rispetto al placebo (Tabella 3).

Nella fase di estensione, le riduzioni di HbA1c sono perdurate fino alla settimana 102 (una variazione media aggiustata dal basale pari rispettivamente a -0,61% e -0,17% con dapagliflozin 10 mg e con placebo).

Tabella 3. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF^a) in uno studio clinico con dapagliflozin in monoterapia controllato con placebo.

	Monoterapia	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Basale (media)	8,01	7,79
Variazione rispetto al basale ^c	-0,89	-0,23
Differenza rispetto al placebo ^c (IC 95%)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
Soggetti (%) che hanno ottenuto:		
HbA1c < 7%		
Aggiustato per i valori basali	50,8 ^s	31,6
Peso corporeo (kg)		
Basale (medio)	94,13	88,77
Variazione rispetto al basale ^c	-3,16	-2,19
Differenza rispetto al placebo ^c (IC 95%)	-0,97 (-2,20; 0,25)	

^a LOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).

^b Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine in doppio cieco.

^c Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.

*valore di $p < 0,0001$ rispetto al placebo.

[§]Non valutati in termini di significatività statistica come risultato della procedura di test sequenziale per gli endpoint secondari.

Terapia di associazione aggiuntiva (add-on)

In uno studio di non inferiorità con controllo attivo, della durata di 52 settimane (con periodi di estensione di 52 e 104 settimane), Forxiga è stato valutato come terapia aggiuntiva a metformina in confronto a una sulfanilurea (glipizide) come terapia aggiuntiva a metformina, in soggetti con un controllo glicemico non adeguato ($HbA1c > 6,5\%$ e $\leq 10\%$). I risultati hanno mostrato una riduzione media simile di HbA1c dal basale alla settimana 52, rispetto a glipizide, dimostrando così la non inferiorità del trattamento (Tabella 4). Alla settimana 104, la variazione rispetto al basale della media di HbA1c era $-0,32\%$ per dapagliflozin e $-0,14\%$ per glipizide. Alla settimana 208, la variazione rispetto al basale della media di HbA1c era $-0,10\%$ per dapagliflozin e $0,20\%$ per glipizide. Alle settimane 52, 104 e 208, una percentuale significativamente più bassa di soggetti nel gruppo trattato con dapagliflozin (3,5%, 4,3% e 5,0% rispettivamente) ha manifestato almeno un evento ipoglicemico rispetto al gruppo trattato con glipizide (40,8%, 47,0% e 50,0% rispettivamente). La percentuale dei soggetti presenti nello studio alla settimana 104 e alla settimana 208 era 56,2% e 39,7% per il gruppo trattato con dapagliflozin e 50,0% e 34,6% per il gruppo trattato con glipizide.

Tabella 4. Risultati rilevati alla settimana 52 (LOCF^a) in uno studio con controllo attivo che ha confrontato dapagliflozin rispetto glipizide come terapia aggiuntiva alla metformina

Parametro	Dapagliflozin + metformina	Glipizide + metformina
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Basale (media)	7,69	7,74
Variazione rispetto al basale ^c	-0,52	-0,52
Differenza rispetto a glipizide + metformina ^c (IC 95%)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Peso corporeo (kg)		
Basale (medio)	88,44	87,60
Variazione rispetto al basale ^c	-3,22	1,44
Differenza rispetto a glipizide + metformina ^c (IC 95%)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^a LOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti.

^b Soggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale.

^c Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.

^d Non inferiore a glipizide + metformina.

*valore di $p < 0,0001$.

Dapagliflozin in aggiunta a metformina, glimepiride, metformina e una sulfanilurea, sitagliptin (con o senza metformina) o insulina ha prodotto riduzioni statisticamente significative di HbA1c alla settimana 24, in confronto a quanto osservato nei soggetti che hanno ricevuto il placebo ($p < 0,0001$; Tabelle 5, 6 e 7).

Le riduzioni di HbA1c rilevate alla settimana 24 permanevano negli studi sulla terapia di associazione (glimepiride e insulina) in base ai dati alla settimana 48 (glimepiride) e fino alla settimana 104 (insulina). Alla settimana 48, quando aggiunto a sitagliptin (con o senza metformina), le variazioni medie aggiustate rispetto al basale per dapagliflozin 10 mg e per il placebo erano rispettivamente -

0,30% e 0,38%. Secondo lo studio sulla terapia aggiuntiva a metformina, le riduzioni di HbA1c si sono mantenute fino alla settimana 102 (variazione media aggiustata dal basale, pari rispettivamente a -0,78% e 0,02% per 10 mg e placebo). Alla settimana 104 per insulina (con o senza l'associazione di ipoglicemizzanti orali), le riduzioni medie di HbA1c rispetto al basale erano -0,71% e -0,06% rispettivamente per dapagliflozin 10 mg e placebo. Alle settimane 48 e 104 la dose di insulina è rimasta stabile rispetto al basale in soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg ad una dose media di 76 UI/die. Nel gruppo con placebo c'era un incremento medio dal basale rispettivamente di 10,5 UI/die e 18,3 UI/die (media della dose media di 84 e 92 UI/die) alle settimane 48 e 104. La percentuale di soggetti presenti nello studio alla settimana 104 era del 72,4% per il gruppo trattato con dapagliflozin 10 mg e del 54,8% per il gruppo placebo.

Tabella 5. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF^a) degli studi clinici di dapagliflozin controllati con placebo in terapia di associazione aggiuntiva con metformina, o sitagliptin (con o senza metformina)

	Terapia di associazione aggiuntiva			
	Metformina ¹		Inibitori di DPP-4 (sitagliptin ²) ± metformina ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Basale (media)	7,92	8,11	7,90	7,97
Variazione rispetto al basale ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Differenza rispetto al placebo ^c	-0,54*		-0,48*	
(IC 95%)	(-0,74; -0,34)		(-0,62; -0,34)	
Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c < 7%				
Aggiustato per i valori basali	40,6**	25,9*		
Peso corporeo (kg)				
Basale (medio)	86,28	87,74	91,02	89,23
Variazione rispetto al basale ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Differenza rispetto al placebo ^c	-1,97*		-1,89*	
(IC95%)	(-2,63; -1,31)		(-2,37; -1,40)	

¹Metformina ≥ 1500 mg/die; ²sitagliptin 100 mg/die.

^aLOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).

^bTutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine in doppio cieco.

^cMetodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.

* valore di p < 0,0001 vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.

** valore di p < 0,05 vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.

Tabella 6. Risultati rilevati alla settimana 24 in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione aggiuntiva con sulfanilurea (glimepiride) o metformina e una sulfanilurea

	Terapia di associazione aggiuntiva			
	Sulfanilurea (glimepiride ¹)		Sulfanilurea + metformina ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Basale (media)	8,07	8,15	8,08	8,24
Variazione rispetto al basale ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Differenza rispetto al placebo ^c	-0,68*		-0,69*	
(IC 95%)	(-0,86; -0,51)		(-0,89; -0,49)	
Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c < 7%(LOCF)^d				
Aggiustato per i valori basali	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Peso corporeo (kg) (LOCF)^d				
Basale (medio)	80,56	80,94	88,57	90,07
Variazione rispetto al basale ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Differenza rispetto al placebo ^c	-1,54*		-2,07*	
(IC 95%)	(-2,17; -0,92)		(-2,79; -1,35)	

¹glimepiride 4 mg/die.

²Metformina (formulazioni a rilascio immediato o prolungato) ≥ 1500 mg/die più massima dose tollerata di sulfanilurea, che deve essere almeno la metà della dose massima, per almeno 8 settimane prima dell'arruolamento.

^aSoggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale.

^bColonne 1 e 2, HbA1c analizzata usando LOCF (vedere nota d); Colonne 3 e 4, HbA1c analizzato usando LRM (vedere nota e).

^c Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.

^dLOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).

^eLRM, longitudinal repeated measures: analisi longitudinali di misure ripetute.

*valore di $p < 0,0001$ vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.

Tabella 7. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF^a) in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione con l'insulina (da sola o con farmaci ipoglicemizzanti orali)

Parametro	Dapagliflozin 10 mg + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali²	Placebo + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Basale (media)	8,58	8,46
Variazione rispetto al basale ^c	-0,90	-0,30
Differenza rispetto al placebo ^c (IC 95%)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Peso corporeo (kg)		
Basale (medio)	94,63	94,21
Variazione rispetto al basale ^c	-1,67	0,02
Differenza rispetto al placebo ^c (IC 95%)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Dose giornaliera media di insulina (UI)¹		
Basale (media)	77,96	73,96
Variazione rispetto al basale ^c	-1,16	5,08
Differenza rispetto al placebo ^c (IC 95%)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Soggetti con riduzione della dose giornaliera media di insulina almeno del 10% (%)	19,7**	11,0

^a LOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima o alla data del primo incremento della dose di insulina mediante titolazione, se necessario).

^b Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine in doppio cieco.

^c Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali e la presenza di un medicinale ipoglicemizzante orale.

* valore di $p < 0,0001$ vs placebo + insulina ± medicinale ipoglicemizzante orale.

** valore di $p < 0,05$ vs placebo + insulina ± medicinale ipoglicemizzante orale.

¹ L'aumento dei regimi di dosaggio mediante titolazione dell'insulina (fra cui insulina a breve durata d'azione, intermedia e basale) era consentito soltanto se i soggetti erano conformi ai criteri predefiniti per la glicemia a digiuno (FPG).

² Il 50% dei soggetti era sottoposto alla monoterapia con insulina alla visita basale; il 50% assumeva 1 o 2 farmaci ipoglicemizzanti orali in aggiunta all'insulina: di quest'ultimo gruppo, l'80% dei soggetti era in terapia con metformina da sola, il 12% era in terapia con l'associazione metformina + sulfanilurea e la percentuale restante dei soggetti assumeva altri farmaci ipoglicemizzanti orali.

In associazione con metformina in pazienti naïve alla terapia

Un totale di 1236 pazienti naïve alla terapia con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato ($HbA1c \geq 7,5\%$ e $\leq 12\%$) hanno partecipato a due studi controllati in attivo della durata di 24 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di dapagliflozin (5 mg o 10 mg) in associazione a metformina in pazienti naïve alla terapia rispetto alla terapia con i monocomponenti.

Il trattamento con dapagliflozin 10 mg in associazione a metformina (fino a 2000 mg al giorno) ha fornito miglioramenti significativi in HbA1c rispetto ai singoli componenti (Tabella 8) e ha portato a una maggiore riduzione della glicemia a digiuno (FPG, *fasting plasma glucose*) (rispetto ai singoli componenti) e del peso corporeo (rispetto a metformina).

Tabella 8: Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF^a) in uno studio clinico controllato con attivo riguardante la terapia di combinazione di dapagliflozin e metformina in pazienti naïve alla terapia

	Dapagliflozin 10 mg +	Dapagliflozin 10 mg	Metformina
Parametero	metformina		
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Basale (media)	9,10	9,03	9,03
Variazione rispetto al basale ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Differenza rispetto a dapagliflozin ^c (IC 95%)	-0,53* (-0,74; -0,32)		
Differenza rispetto a metformina ^c (IC 95%)		-0,01 (-0,22; 0,20)	

^aLOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).

^bTutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine in doppio cieco.

^cMetodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.

*valore di p <0,0001.

Terapia di combinazione con exenatide a rilascio prolungato

In uno studio controllato, a 28 settimane, in doppio cieco, con farmaco di confronto, la combinazione di dapagliflozin e exenatide a rilascio prolungato (un agonista del recettore GPL-1) è stata confrontata con dapagliflozin da sola e con exenatide a rilascio prolungato da sola nei pazienti con un inadeguato controllo glicemico con metformina da sola (HbA1c \geq 8% e \leq 12%). Tutti i gruppi di trattamento hanno mostrato una riduzione dell' HbA1c rispetto al basale.

Il trattamento in combinazione con dapagliflozin 10 mg e exenatide a rilascio prolungato ha mostrato una riduzione superiore dell' HbA1c dal basale rispetto a dapagliflozin da sola e a exenatide a rilascio prolungato da sola (Tabella 9).

Tabella 9: Risultati di uno studio a 28 settimane di dapagliflozin e exenatide a rilascio prolungato versus dapagliflozin da solo e exenatide a rilascio prolungato da sola, in associazione con metformina (pazienti “intent to treat”)

Parametro	Dapagliflozin 10 mg QD + Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW + placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Basale (medio)	9,29	9,25	9,26
Variazione rispetto al basale ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Differenza media della variazione dal basale tra combinazione e singolo farmaco (IC 95%)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Peso corporeo (kg)			
Basale (medio)	92,13	90,87	89,12
Variazione dal basale ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Differenza media della variazione dal basale tra combinazione e singolo farmaco (IC 95%)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=*quaque die (once daily)*=una volta al giorno, QW=*quaque* *once weekly*=una volta alla settimana, N=numero di pazienti, IC=intervallo di confidenza.

^aMetodo dei minimi quadrati aggiustato (Metodo LS) e differenza(e) tra i gruppi di trattamento nella variazione dal basale alla settimana 28 sono stati messi in un modello usando un modello misto con misurazioni ripetute (MMRM) che ha incluso trattamento, area geografica, HbA1c basale per stratum (< 9,0% o ≥ 9,0%), settimana, e interazione trattamento per settimana come fattori fissi e il valore basale come covariata.

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

I valori della p sono tutti valori di p aggiustati per molteplicità.

Le analisi escludono misurazioni effettuate dopo terapia di salvataggio e dopo sospensione prematura del medicinale in uso.

Glicemia a digiuno

Il trattamento con dapagliflozin 10 mg come monoterapia o come terapia aggiuntiva a metformina, glimepiride, metformina e una sulfanilurea, sitagliptin (con o senza metformina) o insulina ha prodotto riduzioni statisticamente significative della FPG (da -1,90 a -1,20 mmol/L [da -34,2 a -21,7 mg/dL]) rispetto al placebo (da -0,33 a 0,21 mmol/L [da -6,0 a 3,8 mg/dL]). Questo effetto è stato osservato alla settimana 1 di trattamento ed è persistito negli studi di estensione fino alla settimana 104.

La terapia di combinazione di dapagliflozin 10 mg e exenatide a rilascio prolungato ha determinato riduzioni significativamente più grandi della FPG alla settimana 28: -3,66 mmol/L (-65,8 mg/dL), rispetto a -2,73 mmol/L (-49,2 mg/dL) per dapagliflozin da sola (p < 0,001) e -2,54 mmol/L (-45,8 mg/dL) per exenatide da sola (p < 0,001).

In uno studio dedicato, in pazienti diabetici con una eGFR da ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m², il trattamento con dapagliflozin ha dimostrato una riduzione della GAD alla settimana 24: -1,19 mmol/L (-21,46 mg/dL) rispetto a -0,27 mmol/L (-4,87 mg/dL) per il placebo (p=0,001).

Glicemia postprandiale

Il trattamento con dapagliflozin 10 mg come terapia di associazione aggiuntiva a glimepiride ha prodotto alla settimana 24 riduzioni statisticamente significative della glicemia postprandiale misurata a distanza di 2 ore, che sono persistite fino alla settimana 48.

Il trattamento con dapagliflozin 10 mg come terapia di associazione aggiuntiva a sitagliptin (con o senza metformina) ha prodotto alla settimana 24 riduzioni della glicemia postprandiale misurata a distanza di 2 ore che sono persistite fino alla settimana 48.

La terapia di combinazione di dapagliflozin 10 mg e exenatide a rilascio prolungato ha determinato riduzioni significativamente più grandi della glicemia postprandiale a 2 ore dal pasto alla settimana 28 rispetto ad un altro farmaco da solo.

Peso corporeo

Dapagliflozin 10 mg come terapia di associazione aggiuntiva a metformina, glimepiride, metformina e una sulfanilurea, sitagliptin (con o senza metformina) o insulina ha prodotto una diminuzione statisticamente significativa del peso corporeo alla settimana 24 ($p < 0,0001$, Tabelle 5 e 6). Questi effetti sono persistiti negli studi clinici a lungo termine. A 48 settimane la differenza per dapagliflozin in associazione a sitagliptin (con o senza metformina) rispetto al placebo era -2,22 kg. A 102 settimane la differenza per dapagliflozin in associazione a metformina rispetto al placebo, o in associazione a insulina rispetto al placebo era rispettivamente di -2,14 e -2,88 kg.

Come terapia aggiuntiva a metformina in uno studio di non inferiorità con controllo attivo, dapagliflozin ha prodotto una diminuzione statisticamente significativa del peso corporeo rispetto a glipizide di -4,65 kg alla settimana 52 ($p < 0,0001$, Tabella 4) che persisteva alle settimane 104 e 208 (-5,06 kg e -4,38 kg, rispettivamente).

La combinazione di dapagliflozin 10 mg e exenatide a rilascio prolungato ha mostrato riduzioni di peso corporeo significativamente più grandi rispetto ad un altro farmaco da solo (Tabella 9).

Uno studio clinico a 24 settimane in 182 soggetti diabetici utilizzando l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA, *X-ray absorptiometry*) per valutare la composizione della massa corporea ha mostrato una riduzione con dapagliflozin 10 mg più metformina in confronto al placebo più metformina, rispettivamente del peso corporeo e della massa grassa corporea, secondo quanto misurato mediante DXA, piuttosto che della massa magra o della perdita di liquidi. Il trattamento con Forxiga più metformina ha prodotto una riduzione numerica nel tessuto adiposo viscerale rispetto al placebo più metformina in un sottostudio mediante immagini di risonanza magnetica.

Pressione sanguigna

In un'analisi aggregata predefinita di 13 studi controllati con placebo, il trattamento con dapagliflozin 10 mg ha prodotto una variazione dal basale della pressione arteriosa sistolica di -3,7 mmHg e della pressione arteriosa diastolica di -1,8 mmHg vs -0,5 mmHg (pressione arteriosa sistolica) e -0,5 mmHg (pressione arteriosa diastolica) per il gruppo placebo alla settimana 24. Riduzioni simili sono state osservate fino alla settimana 104.

La terapia di combinazione di dapagliflozin 10 mg e exenatide a rilascio prolungato ha determinato una riduzione nella pressione sanguigna sistolica alla settimana 28 significativamente più grande (-4,3 mmHg) rispetto a dapagliflozin da sola (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) e exenatide a rilascio prolungato da sola (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

In due studi di 12 settimane controllati verso placebo, un totale di 1.062 pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato e ipertensione (nonostante il preesistente trattamento stabile con ACE-I o ARB in uno studio e ACE-I o ARB più un altro trattamento antipertensivo nell'altro studio) sono stati trattati con dapagliflozin 10 mg o placebo. Alla settimana 12 in entrambi gli studi, dapagliflozin 10 mg più un trattamento antidiabetico usuale ha prodotto un miglioramento di HbA1c e ha ridotto la pressione sanguigna sistolica corretta per il placebo in media di 3,1 e 4,3 mmHg, rispettivamente.

In uno studio dedicato, in pazienti diabetici con una eGFR da ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m², il trattamento con dapagliflozin ha dimostrato una riduzione della pressione arteriosa sistolica alla settimana 24: -4,8 mmHg rispetto a -1,7 mmHg per il placebo ($p < 0,05$).

Controllo glicemico in pazienti con compromissione renale moderata CKD 3A (eGFR da ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m²)

L'efficacia di dapagliflozin è stata valutata in uno studio dedicato con pazienti diabetici con eGFR ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m² che hanno un controllo inadeguato della glicemia con un trattamento abituale. Il trattamento con dapagliflozin ha portato a una diminuzione dell'HbA1c e del peso corporeo rispetto al placebo (Tabella 10).

Tabella 10. Risultati alla settimana 24 di uno studio con dapagliflozin controllato verso placebo in pazienti diabetici con una eGFR ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Valore basale (medio)	8,35	8,03
Variazione dal basale ^b	-0,37	-0,03
Differenza rispetto al placebo ^b (95% IC)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Peso corporeo (kg)		
Valore basale (medio)	92,51	88,30
Percentuale di variazione rispetto al basale ^c	-3,42	-2,02
Differenza in percentuale rispetto al placebo ^c (95% IC)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformina o metformina cloridrato fanno parte del trattamento abituale nel 69,4% e 64,0% dei pazienti per i gruppi trattati con dapagliflozin e placebo, rispettivamente.

^b Media dei minimi quadrati aggiustata per valore basale

^c Derivati dalla media dei minimi quadrati aggiustata per valore basale

* $p < 0,001$

Pazienti con HbA1c al basale $\geq 9\%$

In un'analisi predefinita di soggetti con HbA1c al basale $\geq 9,0\%$ il trattamento con dapagliflozin 10 mg come monoterapia ha portato a riduzioni statisticamente significative di HbA1c alla settimana 24 (variazione media dal basale aggiustata: -2,04% e 0,19% per dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente) e in associazione aggiuntiva alla metformina (variazione media aggiustata dal basale: -1,32% e -0,53% per dapagliflozin e placebo rispettivamente).

Risultati cardiovascolari e renali

Effetti di dapagliflozin sugli eventi cardiovascolari (DECLARE) è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo condotto per determinare l'effetto di dapagliflozin rispetto al placebo sugli esiti cardiovascolari quando aggiunto alla terapia in atto. Tutti i pazienti avevano diabete mellito di tipo 2 ed almeno altri due fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi (età \geq di 55 anni negli uomini o \geq di 60 anni nelle donne e uno o più di dislipidemia, ipertensione o consumo di tabacco) o patologia cardiovascolare accertata.

Dei 17,160 pazienti randomizzati, 6,974 (40,6%) avevano una patologia cardiovascolare accertata e 10,186 (59,4%) non avevano patologia cardiovascolare nota. 8,582 pazienti sono stati randomizzati dapagliflozin 10 mg e 8,578 a placebo, e sono stati seguiti per una media di 4,2 anni.

L'età media della popolazione dello studio era di 63,9 anni, il 37,4% erano donne. In totale, 22,4 % avevano ricevuto diagnosi di diabete da ≤ 5 anni, la durata media del diabete era di 11,9 anni. La media di HbA1c era di 8,3% e la media di IMC era di 32,1 kg/m².

Al baseline, il 10,0% dei pazienti aveva una storia di insufficienza cardiaca. La media di eGFR era di 85,2 mL/min/1,73 m², il 7,4% dei pazienti aveva un eGFR < 60 mL/min/1,73 m², e il 30,3% dei pazienti aveva micro- o macroalbuminuria (rapporto albumina/creatinina nelle urine [ACR] ≥ 30 a ≤ 300 mg/g o > 300 mg/g, rispettivamente).

Molti dei pazienti (98%) utilizzavano uno o più medicinali per il diabete al baseline, inclusa metformina (82%), insulina (41%) e sulfonilurea (43%).

Gli endpoints primari sono stati il tempo del primo evento del composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus ischemico (MACE) e del tempo del primo evento di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare. Gli endpoints secondari sono stati un endpoint renale composito e mortalità per tutte le cause.

Eventi avversi cardiovascolari maggiori

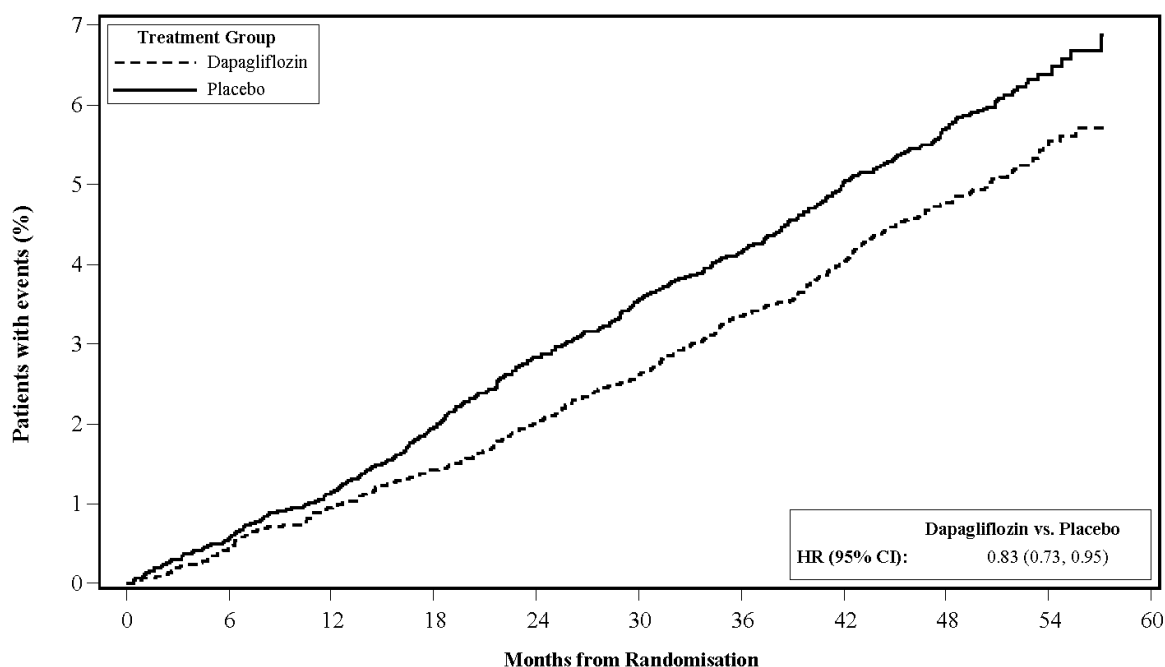
Dapagliflozin 10 mg ha dimostrato la non inferiorità versus il placebo per il composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus ischemico (p ad una coda < 0,001).

Insufficienza cardiaca e morte cardiovascolare

Dapagliflozin 10 mg ha dimostrato superiorità versus il placebo nella prevenzione del composito di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare (Figura 1). La differenza nell'effetto terapeutico è stata guidata dall'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, senza nessuna differenza nella morte cardiovascolare (Figura 2).

Il beneficio del trattamento di dapagliflozin rispetto al placebo è stato osservato per i pazienti con o senza una patologia cardiovascolare accertata e con o senza insufficienza cardiaca al baseline, ed è stata consistente attraverso i diversi sottogruppi inclusi età, genere, funzionalità renale (eGFR) e regione.

Figura 1: Tempo del primo evento di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o per morte cardiovascolare.



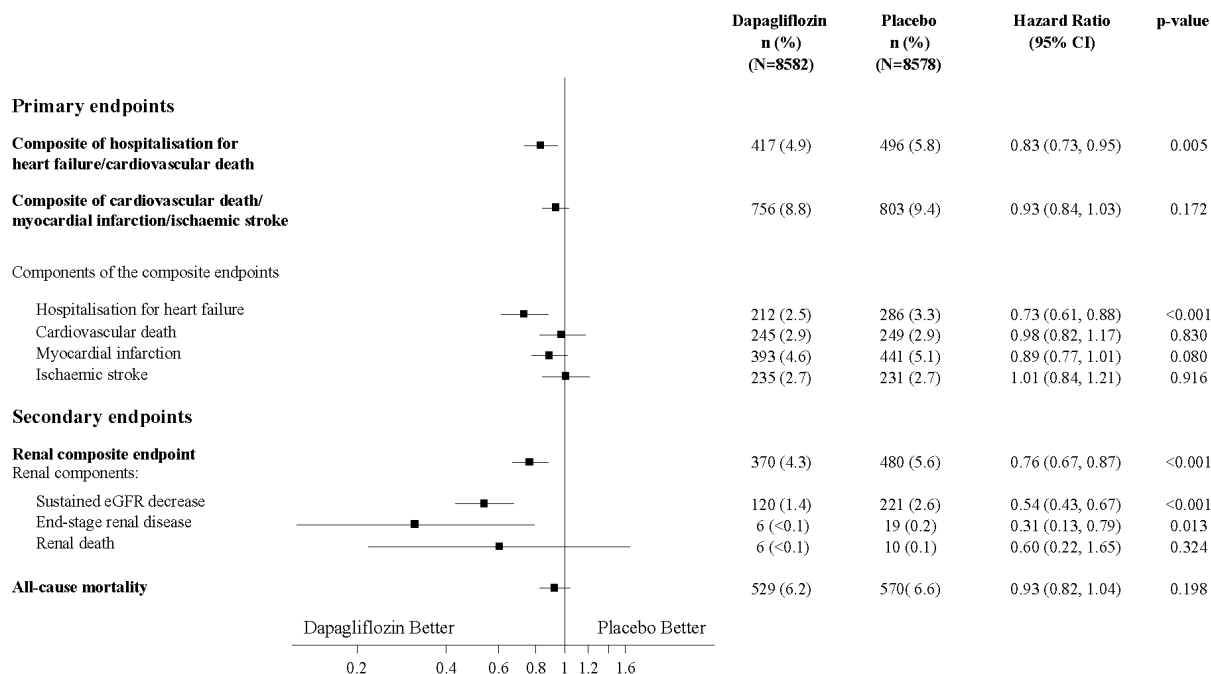
Patients at risk

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

Patients at risk è il numero di pazienti a rischio all'inizio del periodo.
HR=Hazard ratio CI=Intervallo di confidenza.

I risultati degli endpoints primari e secondari sono illustrati nella Figura 2. La superiorità di dapagliflozin rispetto al placebo non è stata dimostrata per MACE ($p=0,172$). L'endpoint composito renale e mortalità per tutte le cause non sono stati, pertanto, testati nell'ambito della procedura di test di conferma.

Figura 2: Effetti del trattamento per gli endpoints compositi primari e dei loro componenti, e endpoints secondari.



L'endpoint composito renale è stato definito come: decremento sostenuto e confermato $\geq 40\%$ dell'eGFR a eGFR <60 mL/min/1,73 m² e/o stadio finale malattia renale (dialisi ≥ 90 giorni o trapianto di rene, eGFR sostenuto e confermato < 15 mL/min/1,73 m² e/o morte renale o cardiovascolare.

I valori di p erano a due code. I valori di p degli endpoints secondari e per i singoli componenti sono nominali. Il tempo del primo evento è stato analizzato nel modello dei rischi proporzionali di Cox. Il numero dei primi eventi avversi per i singoli componenti è il numero attuale dei primi eventi per ciascun componente e non si somma al numero di eventi nell'endpoint composito.

CI= intervallo di confidenza.

Nefropatia

Dapagliflozin ha ridotto l'incidenza degli eventi del composito di decremento del eGFR sostenuto e confermato, dello stadio finale della malattia renale, della morte renale o cardiovascolare. La differenza tra i gruppi è stata guidata dalle riduzioni degli eventi dei componenti renali; dal decremento sostenuto di eGFR, stadio finale della malattia renale e morte renale (Figura 2).

L'hazard ratio (HR) per il tempo di nefropatia (decremento sostenuto di eGFR, stadio finale della malattia renale e morte renale) è stato di 0,53 (95% CI 0,43; 0,66) per dapagliflozin versus il placebo.

In aggiunta, dapagliflozin ha ridotto la nuova insorgenza dell'albuminuria sostenuta (HR=0,79 [95% CI 0,72; 0,87]) e ha portato ad una maggiore regressione di macroalbuminuria (HR=1,82 [95% CI 1,51; 2,20]) confrontato con placebo.

Diabete mellito di tipo 1

Dapagliflozin in aggiunta al trattamento insulinico titolabile, è stato studiato in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo a 24 settimane con un'estensione di 28 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza in pazienti adulti con diabete mellito di tipo 1 e controllo glicemico inadeguato (definito come HbA1c $\geq 7,5\%$) con la sola insulina. Dopo un periodo di lead-in di 8 settimane al fine di ottimizzare la gestione del diabete di ciascun paziente (controllo glicemico comprendente iperglicemia e ipoglicemia, dieta ed esercizio fisico), un totale di 1.646 pazienti con

HbA1c $\geq 7,5\%$ e $\leq 10,5\%$ sono stati randomizzati a ricevere dapagliflozin 5 mg una volta al giorno, dapagliflozin 10 mg una volta al giorno o placebo una volta al giorno. Durante lo studio, la dose di insulina è stata aggiustata come ritenuto appropriato.

Controllo glicemico

Alla settimana 24, il trattamento con dapagliflozin una volta al giorno ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi dell'HbA1c rispetto al placebo (Tabella 11). Questo risultato è stato coerente tra i sottogruppi. Alla settimana 52, le variazioni medie aggiustate rispetto al basale in HbA1c relative al placebo sono state -0,33% e -0,20% per i pazienti trattati con dapagliflozin 5 mg nei due studi, rispettivamente. Il trattamento con dapagliflozin non è stato associato ad un aumento della percentuale di pazienti con eventi ipoglicemici rispetto al placebo. Il numero di pazienti con ipoglicemia severa era bilanciato tra i gruppi di trattamento (6,9% e 7,5% alla settimana 24 nei gruppi dapagliflozin 5 mg e placebo, rispettivamente).

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto riduzioni $\geq 0,5\%$ di HbA1c senza grave ipoglicemia era significativamente più alta nei pazienti trattati con dapagliflozin rispetto al placebo (Tabella 11)

Tabella 11. Risultati alla settimana 24 dei studi controllati verso placebo con dapagliflozin come coadiuvante dell'insulina negli adulti con diabete mellito di tipo 1

Parametro di efficacia	Studio MB102229		Studio MB102230	
	Dapagliflozin 5 mg + insulina N=259	Placebo + insulina N=260	Dapagliflozin 5 mg + insulina N=271	Placebo + insulina N=272
HbA1c (%)				
Valore basale (medio)	8,52	8,50	8,45	8,40
Variazione dal basale	-0,45	-0,03	-0,34	0,03
Differenza rispetto al placebo	-0,42*		-0,37*	
95% IC	(-0,56; -0,28)		(-0,49; -0,26)	
Soggetti (%) che hanno ottenuto riduzioni $\geq 0,5\%$ di HbA1c senza grave ipoglicemia	49,6*	25,3	39,5*	20,1
Peso corporeo (kg)				
Valore basale (medio)	81,67	84,42	79,22	79,03
Variazione dal basale	-2,84	0,15	-2,50	0,06
Differenza rispetto al placebo	-2,96*		-2,56*	
95% IC	(-3,63; -2,28)		(-3,12; -2,00)	

* p < 0.0001 versus placebo

Variabilità glicemica

Le variazioni medie aggiustate per dapagliflozin 5 mg rispetto al placebo nell'ampiezza media dell'escursione del glucosio dal basale alla settimana 24 sono state -0,96 mmol/L (-17,30 mg/dL) e -0,55 mmol/L (-9,85 mg/dL) nei due studi, rispettivamente (p < 0,0001).

Alla settimana 24, gli aumenti statisticamente significativi della percentuale di letture glicemiche comprese nell'intervallo tra $> 3,9$ mmol/L e ≤ 10 mmol/ (> 70 mg/dL e ≤ 180 mg/dL) rispetto al basale per dapagliflozin 5 mg, rispetto al placebo sono stati + 9,11% e + 9,02% nei due studi, rispettivamente ($p < 0,0001$). Questo aumento non è stato accompagnato da alcun aumento della percentuale di letture glicemiche a 24 ore $< 3,9$ mmol/L (70 mg/dL).

Dose di insulina

Differenze statisticamente significative ($p < 0,0001$) di riduzione percentuale della dose totale di insulina dal basale per dapagliflozin 5 mg rispetto al placebo alla settimana 24 sono state -8,80% e -10,78% nei due studi, rispettivamente.

Peso corporeo

Riduzioni statisticamente significative del peso corporeo sono state dimostrate per dapagliflozin rispetto al placebo (Tabella 11). I pazienti trattati con dapagliflozin hanno mostrato una perdita di peso continua nell'arco delle 24 settimane. Alla settimana 52, le variazioni medie aggiustate del peso corporeo dal basale per dapagliflozin 5 mg rispetto al placebo sono state -2,56 kg e -3,50 kg nei due studi, rispettivamente.

Insufficienza cardiaca

Dapagliflozin e la prevenzione degli esiti avversi nell'insufficienza cardiaca (DAPA-HF) è stato uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti con insufficienza cardiaca (New York Heart Association [NYHA] classe funzionale II-IV) con frazione di eiezione ridotta (frazione di eiezione ventricolare sinistra [LVEF] $\leq 40\%$) per determinare l'effetto di dapagliflozin rispetto al placebo, quando aggiunto alla terapia di base secondo lo standard di cura, sull'incidenza della morte cardiovascolare e peggioramento dell'insufficienza cardiaca.

Dei 4.744 pazienti, 2.373 sono stati randomizzati con dapagliflozin 10 mg e 2.371 con placebo, e seguiti per un tempo mediano di 18 mesi. L'età media della popolazione studiata era di 66 anni, il 77% era di genere maschile.

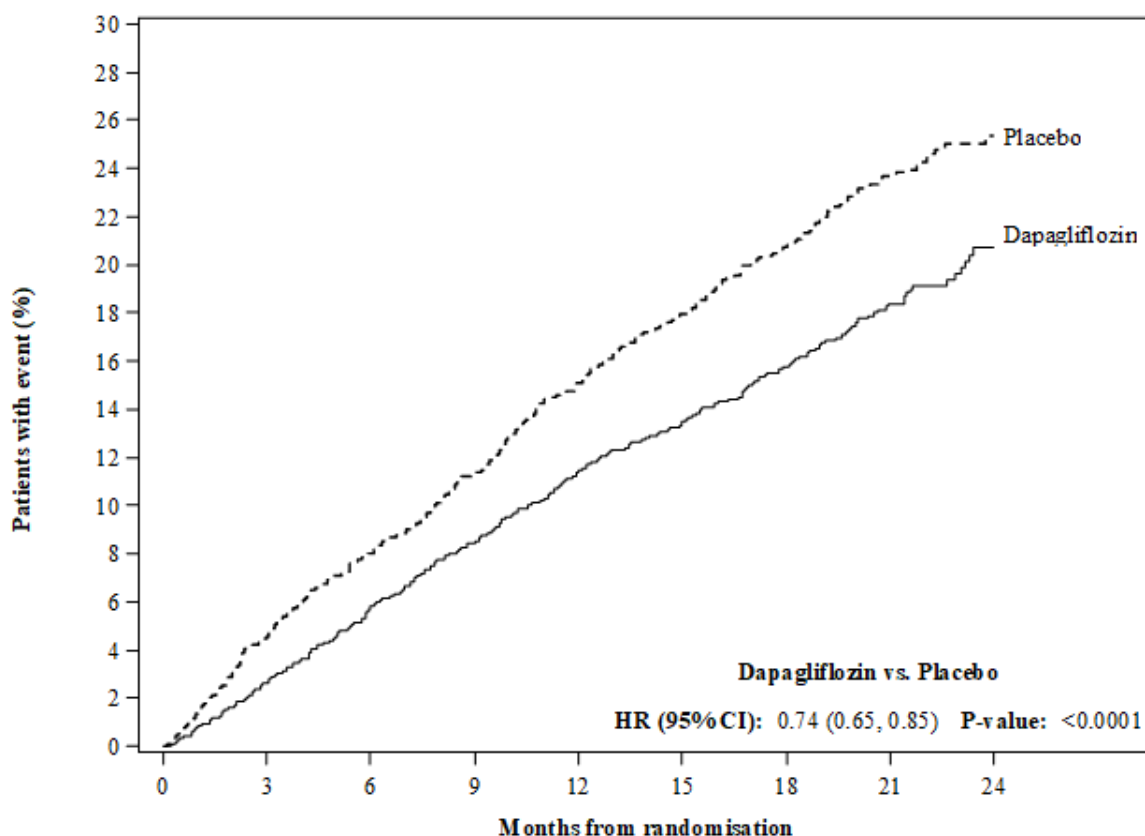
Al basale, il 67,5% dei pazienti sono stati classificati come NYHA classe II, il 31,6% classe III e lo 0,9% classe IV, LVEF mediana era 32%, il 56% delle insufficienze cardiache erano di origine ischemica, il 36% erano di origine non-ischemica e l'8% erano di eziologia sconosciuta. In ogni gruppo di trattamento, il 42% dei pazienti aveva una storia di diabete mellito di tipo 2, e un ulteriore 3% dei pazienti in ciascun gruppo sono stati classificati come aventi diabete mellito di tipo 2 sulla base di un HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ misurato sia all'arruolamento che alla randomizzazione. I pazienti erano in terapia secondo lo standard di cura per insufficienza cardiaca; il 94% dei pazienti erano in trattamento con ACE-I, ARB o inibitore del recettore dell'angiotensina-neprilisina (ARNI, 11%), il 96% con beta-bloccante, il 71% con un antagonista del recettore mineralocorticoide (MRA), il 93% con diuretico e il 26% aveva un dispositivo impiantabile.

I pazienti con eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m² sono stati inclusi nello studio al momento all'arruolamento. L'eGFR medio era di 66 mL/min/1,73 m², il 41% dei pazienti aveva eGFR < 60 mL/min/1,73 m² e il 15% aveva eGFR < 45 mL/min/1,73 m².

Morte cardiovascolare e peggioramento dell'insufficienza cardiaca

Dapagliflozin è stato superiore al placebo nella prevenzione dell'endpoint composito primario di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o visita urgente per insufficienza cardiaca (HR 0,74 [95% CI 0,65; 0,85], $p < 0,0001$). L'effetto è stato osservato precocemente ed è stato mantenuto per tutta la durata dello studio (figura 3).

Figura 3: Tempo dal primo evento dell'endpoint composto di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o visita urgente per insufficienza cardiaca



Patients at risk

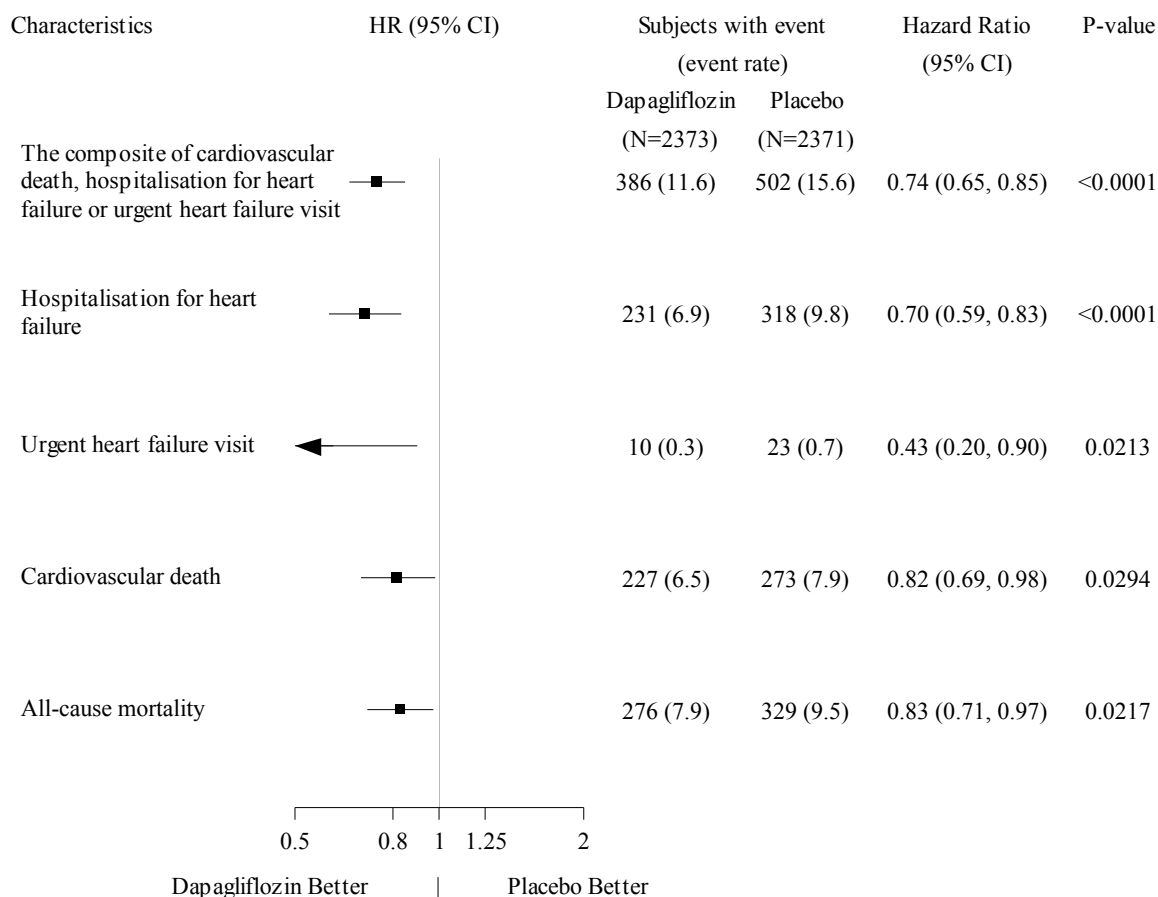
Dapagliflozin:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Una visita urgente per insufficienza cardiaca è stata definita come una valutazione urgente, non pianificata, da parte di un medico, ad es. in un Pronto Soccorso, e che richiede un trattamento per il peggioramento dell'insufficienza cardiaca (oltre a un semplice aumento dei diuretici orali).

Patients at risk è il numero di pazienti a rischio all'inizio del periodo.

Tutti e tre i componenti dell'endpoint composto primario hanno contribuito individualmente all'effetto del trattamento (Figura 4). Ci sono state poche visite urgenti per insufficienza cardiaca.

Figura 4 Effetti del trattamento per l'endpoint composito primario, i suoi componenti e la mortalità per tutte le cause



Una visita urgente per insufficienza cardiaca è stata definita come una valutazione urgente, non pianificata, da parte di un medico, ad es. in un Pronto Soccorso, e che richiede un trattamento per il peggioramento dell'insufficienza cardiaca (oltre a un semplice aumento dei diuretici orali).

Il numero dei primi eventi per i singoli componenti è il numero effettivo dei primi eventi per ogni componente e non si somma al numero degli eventi nell'endpoint composito.

I tassi di evento sono presentati come il numero di soggetti con evento per 100 pazienti negli anni di follow-up.

I p-value per singoli componenti e la mortalità per tutte le cause sono nominali.

Dapagliflozin ha anche ridotto il numero totale di eventi di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (primo e ricorrente) e morte cardiovascolare; ci sono stati 567 eventi nel gruppo dapagliflozin contro 742 eventi nel gruppo placebo (Rate Ratio 0,75 [95% CI 0,65; 0,88]; p=0,0002).

Il beneficio del trattamento di dapagliflozin è stato osservato nei pazienti con insufficienza cardiaca sia con diabete mellito di tipo 2 che senza diabete. Dapagliflozin ha ridotto l'endpoint composito primario di incidenza di morte cardiovascolare e peggioramento dell'insufficienza cardiaca con un HR di 0,75 (95% CI 0,63; 0,90) in pazienti con diabete, e 0,73 (95% CI 0,60; 0,88) in pazienti senza diabete.

Il beneficio del trattamento di dapagliflozin rispetto al placebo sull'endpoint primario è stato coerente anche in altri sottogruppi chiave, tra cui quelli con concomitante terapia per l'insufficienza cardiaca, funzione renale (eGFR), età, genere e regione.

Esito segnalato dal paziente - sintomi di insufficienza cardiaca

L'effetto del trattamento di dapagliflozin sui sintomi della insufficienza cardiaca è stato valutato mediante il Total Symptom Score del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), che quantifica la frequenza e la severità dei sintomi della insufficienza cardiaca, tra cui stanchezza, edema periferico, dispnea e ortopnea. Il punteggio varia da 0 a 100, con punteggi più alti che rappresentano un migliore stato di salute.

Il trattamento con dapagliflozin ha portato ad un beneficio statisticamente significativo e clinicamente significativo rispetto al placebo nei sintomi dell'insufficienza cardiaca, come misurato dal cambiamento dal basale al mese 8 nel KCCQ-TSS, (Win Ratio 1,18 [95% CI 1,11; 1,26]; $p < 0,0001$). Sia la frequenza che la severità dei sintomi hanno contribuito ai risultati. Il beneficio è stato visto sia nel miglioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca che nel prevenire il peggioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca.

Nelle analisi dei pazienti con risposta al trattamento, la proporzione dei pazienti con un miglioramento clinicamente significativo sul KCCQ-TSS rispetto al basale a 8 mesi, definito come un aumento di 5 punti o più, era più alta per il gruppo di trattamento con dapagliflozin rispetto al placebo. La proporzione di pazienti con un peggioramento clinicamente significativo, definito come una riduzione di 5 punti o più, era inferiore per il gruppo di trattamento con dapagliflozin rispetto al placebo. I benefici osservati con dapagliflozin rimanevano quando si applicavano limiti più conservativi per un cambiamento clinicamente più significativo (Tabella 12).

Tabella 12 Numero e percentuale di pazienti con miglioramento clinicamente significativo e deterioramento sul KCCQ-TSS a 8 mesi

Variatione rispetto al basale a 8 mesi:	Dapagliflozin 10 mg n^a=2086	Placebo n^a=2062		
<i>Miglioramento</i>	n (%) migliorati^b	n (%) migliorati^b	Rapporto di Odds^c (95% CI)	p-value^f
≥ 5 punti	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 punti	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 punti	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
<i>Deterioramento</i>	n (%) deteriorati^d	n (%) deteriorati^d	Rapporto di Odds^e (95% CI)	p-value^f
≥ 5 punti	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001
≥ 10 punti	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001

^a Numero di pazienti con KCCQ-TSS osservato o deceduti prima degli 8 mesi.

^b Numero di pazienti che hanno osservato un miglioramento di almeno 5, 10 o 15 punti rispetto al basale. I pazienti che sono morti prima del momento indicato sono considerati non migliorati.

^c Per il miglioramento un rapporto di odds > 1 favorisce dapagliflozin 10 mg.

^d Numero di pazienti che hanno osservato un deterioramento di almeno 5 o 10 punti rispetto al basale. I pazienti che sono morti prima del momento indicato sono considerati deteriorati.

^e Per il deterioramento, un rapporto di odds < 1 favorisce Dapagliflozin 10 mg.

^f I p-value sono nominali.

Nefropatia

Ci sono stati pochi eventi dell'endpoint composito renale (una diminuzione confermata e sostenuta di eGFR \geq 50%, ESRD, o morte renale); l'incidenza è stata dell'1,2% nel gruppo dapagliflozin e dell'1,6% nel gruppo placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con dapagliflozin in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del diabete mellito tipo 2 e diabete mellito di tipo 1 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero all'obbligo di presentare i risultati di studi con dapagliflozin in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti con insufficienza cardiaca cronica (vedi paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dapagliflozin è assorbito in modo rapido ed efficace dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di dapagliflozin vengono raggiunte generalmente entro 2 ore dalla somministrazione in condizioni di digiuno. La media geometrica dei valori di C_{max} e AUC_{τ} di dapagliflozin allo stato stazionario, rilevati in seguito alla somministrazione in singola dose giornaliera di dapagliflozin 10 mg, sono rispettivamente di 158 ng/mL e di 628 ng ora/mL. La biodisponibilità orale assoluta di dapagliflozin in seguito alla somministrazione di una dose di 10 mg è del 78%. La somministrazione in concomitanza con un pasto ad alto contenuto di grassi ha ridotto la C_{max} di dapagliflozin fino ad un massimo del 50% e ha prolungato il T_{max} di circa 1 ora, ma non ha alterato l' AUC in confronto a quanto osservato in condizioni di digiuno. Queste variazioni non sono considerate clinicamente significative. Pertanto, Forxiga può essere assunto in concomitanza o meno dei pasti.

Distribuzione

Dapagliflozin è legato alle proteine per circa il 91%. Il legame con le proteine non è risultato alterato in presenza di vari stati di malattia (es. compromissione renale o compromissione epatica). Il volume medio di distribuzione di dapagliflozin allo stato stazionario è risultato pari a 118 litri.

Biotrasformazione

Dapagliflozin viene ampiamente metabolizzato, principalmente a dapagliflozin 3-O-glucuronide, che è un metabolita inattivo. Dapagliflozin 3-O-glucuronide o gli altri metaboliti non contribuiscono a produrre gli effetti ipoglicemizzanti. La formazione di dapagliflozin 3-O-glucuronide è mediata da UGT1A9, un enzima presente nel fegato e nel rene, e il processo metabolico mediato da CYP rappresentava una via secondaria di clearance nell'uomo.

Eliminazione

L'emivita plasmatica terminale media ($t_{1/2}$) di dapagliflozin è risultata di 12,9 ore in seguito alla somministrazione di una dose orale singola di dapagliflozin 10 mg in soggetti sani. La clearance sistemica media totale di dapagliflozin, somministrato per via endovenosa era pari a 207 mL/min. Dapagliflozin e i relativi metaboliti sono eliminati principalmente attraverso l'escrezione urinaria, con

meno del 2% come dapagliflozin in forma imm modificata. Dopo la somministrazione di una dose di [¹⁴C]-dapagliflozin 50 mg, è stato recuperato il 96%, il 75% nelle urine e il 21% nelle feci. Nelle feci, il 15% circa della dose è stata escreta sotto forma di farmaco progenitore.

Linearità

L'esposizione a dapagliflozin è aumentata in modo proporzionale rispetto all'incremento della dose di dapagliflozin nell'intervallo di 0,1-500 mg e il suo profilo farmacocinetico non è mutato nel tempo in seguito a somministrazioni giornaliere ripetute fino a un massimo di 24 settimane.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Allo stato stazionario (20 mg di dapagliflozin somministrati una volta al giorno per 7 giorni), i soggetti con diabete mellito di tipo 2 e compromissione renale lieve, moderata o severa (secondo quanto stabilito in base alla clearance plasmatica dello ioexolo) evidenziavano esposizioni sistemiche medie a dapagliflozin rispettivamente del 32%, del 60% e più dell'87%, rispetto a quelle dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e una funzione renale normale. L'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore allo stato stazionario è risultata altamente dipendente dalla funzione renale e nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 e una funzione renale normale o compromissione renale lieve, moderata o severa sono stati escreti rispettivamente 85, 52, 18 e 11 g di glucosio/giorno. Non è noto l'impatto dell'emodialisi sull'esposizione a dapagliflozin.

Compromissione epatica

Nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (classi Child-Pugh A e B), valori medi di C_{max} e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente fino al 12% e 36% maggiori, in confronto a quelli rilevati nei soggetti sani di controllo appaiati. Queste differenze non sono state considerate clinicamente significative. Nei soggetti con compromissione epatica grave (classe Child-Pugh C), i valori medi di C_{max} e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente del 40% e del 67% superiori rispetto ai controlli sani appaiati.

Anziani (≥ 65 anni)

Non si mostra alcun incremento clinicamente rilevante nell'esposizione in base unicamente all'età nei soggetti fino a 70 anni. Tuttavia, si può prevedere un aumento dell'esposizione dovuto a una diminuzione della funzione renale correlata all'età. Non sono disponibili dati sufficienti per poter trarre conclusioni in merito all'esposizione nei pazienti di età > 70 anni.

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico non è stato studiato nei pazienti pediatrici.

Sesso

L' AUC_{ss} media di dapagliflozin nelle donne è stata stimata superiore del 22% circa rispetto a quella rilevata negli uomini.

Etnia

Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nelle esposizioni sistemiche tra i soggetti di Etnia Bianca, Nera o Asiatica.

Peso corporeo

È stato riscontrato che l'esposizione a dapagliflozin diminuisce con l'aumentare del peso corporeo. Di conseguenza, i pazienti con un peso corporeo ridotto possono avere talvolta un'esposizione aumentata e i soggetti con un peso corporeo elevato possono avere talvolta un'esposizione ridotta. Tuttavia, le differenze relative all'esposizione non sono state considerate clinicamente significative.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e fertilità. Dapagliflozin

non induce tumori nei topi o nei ratti a qualsiasi delle dosi valutate in studi di carcinogenicità a due anni.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

La somministrazione diretta di dapagliflozin in ratti giovani appena svezzati e l'esposizione indiretta nel corso dell'ultima fase della gravidanza (periodi di tempo corrispondenti al secondo e al terzo trimestre di gravidanza rispetto allo sviluppo renale nell'uomo) e durante l'allattamento sono associate ciascuna a un aumento dell'incidenza e/o della gravità delle dilatazioni tubulari e pelviche renali nella progenie.

Nell'ambito di uno studio di tossicità condotto su animali giovani, quando dapagliflozin è stato somministrato direttamente a ratti giovani a partire dal 21° giorno fino al 90° giorno successivo alla nascita, sono state rilevate dilatazioni tubulari e pelviche renali a tutti i livelli di dose; le esposizioni dei cuccioli alla dose più bassa testata erano ≥ 15 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Questi risultati sono stati associati ad incrementi dose-correlati del peso del rene e all'ingrossamento macroscopico del rene rilevato a tutti i dosaggi. Le dilatazioni della pelvi renale e tubulari, osservate negli animali giovani, non sono completamente scomparse entro il periodo approssimativo di recupero pari a 1 mese.

In uno studio isolato sullo sviluppo prenatale e postnatale, alcune madri di ratti sono state trattate a partire dal 6° giorno di gestazione fino al 21° giorno dopo la nascita, mentre la progenie è stata esposta indirettamente *in utero* e durante l'intero periodo di allattamento (è stato condotto uno studio satellite per valutare le esposizioni a dapagliflozin nel latte e nella progenie). È stato osservato un aumento dell'incidenza o della gravità della dilatazione della pelvi renale nella progenie adulta delle madri trattate, benché soltanto alla dose massima testata (le esposizioni delle madri associate e della progenie a dapagliflozin erano rispettivamente 1.415 volte e 137 volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata). L'ulteriore tossicità inerente allo sviluppo era limitata alle riduzioni dose-correlata del peso corporeo della progenie ed è stata osservata soltanto a dosaggi ≥ 15 mg/kg/die (associati ad esposizioni della progenie che sono ≥ 29 volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata). La tossicità nelle madri è risultata evidente soltanto alla dose massima testata, ed era limitata a riduzioni transitorie del peso corporeo e del consumo di cibo alla somministrazione della dose. Il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) per la tossicità sullo sviluppo, alla dose minima testata, è associato a un'esposizione sistemica materna multipla che è circa 19 volte il valore umano alla dose massima raccomandata nell'uomo.

In ulteriori studi sullo sviluppo embrio-fetale condotti su ratti e conigli, dapagliflozin è stato somministrato ad intervalli coincidenti con le fasi più importanti dell'organogenesi in ogni specie. Non è stata osservata nei conigli alcuna forma di tossicità nelle madri o nello sviluppo a qualsiasi dose testata; il dosaggio massimo testato è associato a un'esposizione sistemica multipla di circa 1.191 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Nei ratti, dapagliflozin non è risultato embriofetale né teratogeno ad esposizioni fino a 1.441 volte la dose massima raccomandata nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460i)

Lattosio

Crospovidone (E1202)

Silicio biossido (E551)

Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento

Alcool polivinilico (E1203)

Titanio biossido (E171)
Macrogol 3350
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Alu/Alu

Confezione da 14, 28 e 98 compresse rivestite con film in blister calendarizzati non perforati

Confezione da 30x1 e 90x1 compresse rivestite con film in blister perforati divisibili per dose unitaria

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/795/001 14 compresse rivestite con film

EU/1/12/795/002 28 compresse rivestite con film

EU/1/12/795/003 98 compresse rivestite con film

EU/1/12/795/004 30 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film

EU/1/12/795/005 90 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 Novembre 2012

Data del rinnovo più recente: 28 Agosto 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Forxiga 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 10 mg di dapagliflozin.

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa da 10 mg contiene 50 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Gialla, biconvessa, a forma di diamante con diagonale approssimativamente di 1,1 x 0,8 cm, con impresso "10" su un lato e "1428" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diabete mellito di tipo 2

Forxiga è indicato in pazienti adulti, non adeguatamente controllati per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio

- in monoterapia quando l'impiego di metformina è ritenuto inappropriato a causa di intolleranza.
- in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete di tipo 2.

Per i risultati degli studi rispetto alle associazioni con altri medicinali, agli effetti sul controllo glicemico e agli eventi cardiovascolari, e alle popolazioni studiate, vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

Insufficienza cardiaca

Forxiga è indicato negli adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Diabete mellito di tipo 2

La dose raccomandata è di 10 mg di dapagliflozin una volta al giorno.

Quando dapagliflozin è utilizzato in associazione con insulina o un medicinale insulino secretagogo, come una sulfanilurea, per ridurre il rischio di ipoglicemia si può considerare la somministrazione di una dose più bassa di insulina o del medicinale insulino secretagogo (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Insufficienza cardiaca

La dose raccomandata è di 10 mg dapagliflozin una volta al giorno.

Nello studio DAPA-HF, dapagliflozin è stato somministrato in combinazione con altre terapie per insufficienza cardiaca (vedi paragrafo 5.1).

Popolazioni speciali

Trattamento del diabete mellito in pazienti con compromissione renale

Poiché l'efficacia glicemica dipende dalla funzione renale, Forxiga non deve essere iniziato per migliorare il controllo glicemico in pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata [GFR] < 60 mL/min e deve essere interrotto a livelli di GFR persistentemente minori di 45 mL/min, (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in base alla funzione renale.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca in pazienti con compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base alla funzione renale (vedi paragrafo 4.4).

C'è una esperienza limitata con dapagliflozin per il trattamento di insufficienza cardiaca in pazienti con compromissione renale severa (GFR < 30 mL/min).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. In pazienti con compromissione epatica grave, è raccomandata una dose di partenza di 5 mg. Se ben tollerata, la dose può essere aumentata a 10 mg (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con diabete mellito di tipo 1

Forxiga 10 mg non è raccomandato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca in pazienti con diabete mellito di tipo 1 (vedi paragrafo 4.4).

Anziani (≥ 65 anni)

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in base all'età.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di dapagliflozin nei bambini di età compresa tra 0 e < 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Forxiga può essere assunto per via orale una volta al giorno indipendentemente dai pasti in ogni momento della giornata. Le compresse vanno deglutite intere.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione renale

Trattamento del diabete mellito

L'efficacia glicemica di dapagliflozin dipende dalla funzione renale, e l'efficacia è ridotta in pazienti che hanno una compromissione renale moderata ed è praticamente assente in pazienti con una compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2). In soggetti con compromissione renale moderata (GFR < 60 mL/min/), una maggiore proporzione di soggetti trattati con dapagliflozin ha avuto reazioni avverse di aumento di creatinina, fosforo, ormone paratiroideo (PTH) e ipotensione, rispetto al placebo.

Per migliorare il controllo glicemico nel trattamento del diabete mellito, Forxiga non deve essere iniziato in pazienti con GFR < 60 mL/min e deve essere interrotto a livelli di GFR persistentemente

minori di 45 mL/min. Forxiga non è stato studiato nella compromissione renale severa (GRF < 30 mL/min) o nella malattia renale allo stadio terminale (ESRD, end stage renal disease).

Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato come segue:

- Prima di iniziare dapagliflozin e almeno una volta all'anno successivamente (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).
- Prima di iniziare medicinali concomitanti che possono ridurre la funzione renale e poi periodicamente.
- Per una funzione renale con GFR < 60 mL/min, almeno da 2 a 4 volte all'anno.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca

C'è una limitata esperienza con dapagliflozin per il trattamento dell'insufficienza cardiaca in pazienti con severa compromissione renale (GFR < 30 mL/min).

Nei pazienti trattati con dapagliflozin sia per insufficienza cardiaca che per diabete mellito di tipo 2, si deve prendere in considerazione un trattamento aggiuntivo per la riduzione del glucosio se GFR scende costantemente al di sotto di 45 mL/min.

Compromissione epatica

C'è un'esperienza limitata in studi clinici in pazienti con compromissione epatica. L'esposizione a dapagliflozin è aumentata in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Uso nei pazienti a rischio di deplezione di volume, e/o ipotensione

Grazie al suo meccanismo d'azione, dapagliflozin aumenta la diuresi che può portare ad una modesta riduzione della pressione sanguigna osservata negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1). Quest'ultima può essere più pronunciata in pazienti con concentrazioni molto elevate di glucosio nel sangue.

Deve essere usata cautela nei pazienti per i quali un calo della pressione sanguigna indotto da dapagliflozin può rappresentare un rischio, come pazienti in terapia antipertensiva con una storia di ipotensione o pazienti anziani.

In caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume (ad esempio malattie gastrointestinali), è raccomandato un attento monitoraggio dello stato di volume (ad esempio visita medica, misurazioni della pressione sanguigna, esami di laboratorio che includono l'ematocrito e degli elettroliti). E' raccomandata la temporanea interruzione del trattamento con dapagliflozin per i pazienti che sviluppano deplezione di volume finché la deplezione non viene corretta (vedere paragrafo 4.8).

Chetoacidosi Diabetica

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) devono essere usati con cautela nei pazienti con aumentato rischio di CAD. I pazienti che possono essere a più alto rischio di CAD comprendono pazienti con una bassa riserva funzionale delle beta cellule (ad es. pazienti con diabete di tipo 1, pazienti con diabete di tipo 2 con peptide C basso o diabete autoimmune latente dell'adulto (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) oppure pazienti con storia di pancreatite), pazienti con condizioni che comportano una ridotta assunzione di cibo o una severa disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti con un aumentato fabbisogno insulinico a causa di patologia acuta, intervento chirurgico o abuso di alcool.

Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà a respirare, confusione, insolita fatica o sonnolenza. Se si verificano questi sintomi, i pazienti devono essere valutati immediatamente per la chetoacidosi, indipendentemente dai livelli ematici di glucosio.

Prima di iniziare il trattamento con dapagliflozin, devono essere presi in considerazione i fattori nell'anamnesi del paziente che possano predisporre alla chetoacidosi.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti ricoverati in ospedale per procedure chirurgiche maggiori o malattie gravi in fase acuta. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei chetoni. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è privilegiata rispetto a quella nelle urine. Il trattamento con dapagliflozin può essere ripreso quando i valori dei chetoni sono normali e le condizioni del paziente si sono stabilizzate.

Diabete mellito di tipo 2

Sono stati riportati rari casi, inclusi casi potenzialmente letali e fatali, di CAD in pazienti in trattamento con inibitori SGLT2, incluso dapagliflozin. In un certo numero di segnalazioni, la condizione clinica si è presentata in maniera atipica, con solo un moderato aumento dei livelli ematici di glucosio, inferiori a 14 mmol/L (250 mg/dL).

Nei pazienti in cui si sospetta o viene diagnosticata la CAD, il trattamento con dapagliflozin deve essere interrotto immediatamente.

La ripresa del trattamento con inibitori di SGLT2 in pazienti con precedente CAD non è raccomandata, a meno che non sia stato identificato un altro fattore scatenante e questo sia stato risolto.

Diabete mellito di tipo 1

Negli studi sul diabete mellito di tipo 1 con dapagliflozin, la CAD è stata riportata con una frequenza comune.

Dapagliflozin 10 mg non deve essere utilizzato per il trattamento in pazienti con diabete di tipo 1.

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

Successivamente all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di fascite necrotizzante del perineo (nota anche come gangrena di Fournier) in pazienti di sesso femminile e maschile trattati con inibitori del SGLT2 (vedere paragrafo 4.8). Si tratta di un evento raro ma grave e potenzialmente letale che richiede interventi chirurgici e terapie antibiotiche urgenti.

I pazienti devono essere invitati a contattare il medico se manifestano una combinazione di sintomi di dolore, dolorabilità, eritema o tumefazione nella zona genitale o perineale, in associazione a febbre o malessere. Va ricordato che la fascite necrotizzante può essere preceduta da un'infezione urogenitale o un ascesso perineale. Qualora si sospetti la gangrena di Fournier, è opportuno interrompere Forxiga e avviare un trattamento immediato (comprendente antibiotici e rimozione chirurgica dei tessuti).

Infezioni delle vie urinarie

L'escrezione urinaria di glucosio può essere associata ad un aumentato rischio di infezione delle vie urinarie; pertanto, si deve considerare la temporanea interruzione di dapagliflozin durante il trattamento della pielonefrite o della sepsi urinaria.

Anziani (≥ 65anni)

I pazienti anziani possono essere maggiormente a rischio di deplezione di volume e hanno più probabilità di essere trattati con diuretici.

I pazienti anziani hanno più probabilità di avere una funzione renale ridotta e/o di essere trattati con medicinali antipertensivi che possono causare modifiche della funzione renale come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I (ACE, *angiotensin converting enzyme*) ed i bloccanti del recettore dell'angiotensina II tipo 1 (ARB, *angiotensin receptor blockers*). Le stesse

raccomandazioni per la funzione renale valgono per i pazienti anziani come per tutti i pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

Insufficienza cardiaca

L'esperienza con dapagliflozin nelle classi NYHA IV è limitata.

Amputazioni a carico degli arti inferiori

È stato osservato un aumento dei casi di amputazione a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) in studi clinici a lungo termine con diabete mellito di tipo 2 condotti con degli inibitori di SGLT2. Non è noto se ciò costituisca un effetto di classe. È importante consigliare i pazienti con diabete di eseguire regolarmente in maniera preventiva la cura dei piedi.

Esami delle urine

A causa del suo meccanismo d'azione, i pazienti che assumono Forxiga, risulteranno positivi al test del glucosio nelle urine.

Lattosio

Le compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale della lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

Dapagliflozin può aumentare l'effetto diuretico dei diuretici tiazidici e dell'ansa e può incrementare il rischio di disidratazione e ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Insulina e medicinali secretagoghi dell'insulina

L'insulina e i medicinali secretagoghi dell'insulina, come le sulfaniluree, causano ipoglicemia. Pertanto, può essere richiesta una dose più bassa di insulina o di un medicinale insulino secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia quando vengono utilizzati in associazione con dapagliflozin nei pazienti con diabete di tipo 2 (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Interazioni farmacocinetiche

Dapagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla UDP glucuronosiltransferasi 1A9 (UGT1A9).

In studi *in vitro*, dapagliflozin non ha inibito né il citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, né ha indotto il CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Pertanto, non ci si aspetta che dapagliflozin alteri la clearance metabolica di medicinali co-somministrati che sono metabolizzati da questi enzimi.

Effetto di altri medicinali su dapagliflozin

Studi di interazione condotti in soggetti sani, utilizzando principalmente un disegno a dose singola, suggeriscono che il profilo farmacocinetico di dapagliflozin non è alterato da metformina, pioglitazone, sitagliptin, glicemipiride, voglibose, idroclorotiazide, bumetanide, valsartan o simvastatina.

In seguito alla co-somministrazione di dapagliflozin con rifampicina (un induttore di diversi trasportatori attivi e di enzimi che metabolizzano medicinali) è stata osservata una riduzione del 22% nell'esposizione sistemica di dapagliflozin (AUC), ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Non è atteso un effetto clinicamente rilevante con altri induttori (ad es. carbamazepina, fenitoina, fenobarbital).

In seguito alla co-somministrazione di dapagliflozin con acido mefenamico (un inibitore del UGT1A9), è stato osservato un incremento del 55% nell'esposizione sistemica di dapagliflozin, ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose.

Effetto di dapagliflozin su altri medicinali

In studi di interazione condotti in soggetti sani, utilizzando principalmente un disegno a dose singola, dapagliflozin non ha alterato i profili farmacocinetici di metformina, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, idroclorotiazide, bumetanide, valsartan, digossina (un substrato della glicoproteina P, P-gp) o warfarin (S-warfarin, un substrato del CYP2C9) né gli effetti anticoagulanti di warfarin misurati attraverso l'INR. L'associazione di una dose singola di dapagliflozin 20 mg e simvastatina (un substrato del CYP3A4) ha determinato un aumento del 19% dell'AUC di simvastatina e un incremento del 31% dell'AUC di simvastatina acida. L'aumento delle esposizioni a simvastatina e simvastatina acida non è considerato clinicamente rilevante.

Interferenza con l'analisi del 1,5-anidro-glucitolo (1,5 AG)

Il monitoraggio del controllo glicemico attraverso l'analisi del 1,5 AG non è raccomandato in quanto le misurazioni del 1,5 AG non sono attendibili nella valutazione del controllo glicemico nei pazienti che assumono inibitori del SGLT2. Si consiglia l'uso di metodi alternativi per monitorare il controllo glicemico.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di dapagliflozin in donne in gravidanza. Studi su ratti hanno mostrato tossicità durante la fase di sviluppo dei reni che corrisponde al secondo e al terzo trimestre di gravidanza nell'essere umano (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, l'uso di dapagliflozin non è raccomandato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con dapagliflozin deve essere interrotto.

Allattamento

Non è noto se dapagliflozin e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di dapagliflozin/metaboliti nel latte, nonché effetti farmacologicamente mediati nella progenie allattata (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Dapagliflozin non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto di dapagliflozin sulla fertilità non è stato studiato nell'uomo. In ratti maschi e femmine, dapagliflozin non ha mostrato effetti sulla fertilità a qualsiasi dose testata.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Forxiga non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti del rischio di ipoglicemia quando dapagliflozin è usato in associazione con una sulfanilurea o l'insulina.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Diabete mellito di tipo 2

Negli studi clinici nel diabete di tipo 2, più di 15,000 pazienti sono stati trattati con dapagliflozin.

La valutazione primaria di sicurezza e tollerabilità è stata condotta in un'analisi aggregata predefinita di 13 studi a breve termine (fino a 24 settimane) controllati con placebo, con 2.360 soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg e 2.295 trattati con placebo.

Nello studio di dapagliflozin sugli esiti cardiovascolari nel diabete mellito di tipo 2 (studio DECLARE, vedere paragrafo 5.1), 8.574 pazienti hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e 8.569 hanno ricevuto placebo per un tempo medio di esposizione di 48 mesi. In totale, ci sono stati 30.623 pazienti-anno di esposizione a dapagliflozin.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate attraverso gli studi clinici sono state le infezioni genitali.

Insufficienza cardiaca

Nello studio sui risultati cardiovascolari di dapagliflozin in pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (studio DAPA-HF), 2.368 pazienti sono stati trattati con dapagliflozin 10 mg e 2.368 pazienti con placebo per un tempo di esposizione mediano di 18 mesi. La popolazione dei pazienti comprendeva pazienti con diabete mellito di tipo 2 e pazienti senza diabete, e pazienti con eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m².

Il profilo di sicurezza complessivo di dapagliflozin nei pazienti con insufficienza cardiaca è stato coerente con il noto profilo di sicurezza di dapagliflozin.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate in studi clinici controllati con placebo e sorveglianza post-marketing. Nessuna è risultata correlata alla dose. Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi (SOC). Le categorie di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse osservate in studi clinici controllati con placebo^a e nell'esperienza post-marketing

Classificazione per organi e sistemi	Molto comune	Comune[*]	Non comune^{**}	Raro	Molto raro
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate ^{*,b,c} Infezione delle vie urinarie ^{*,b,d}	Infezione fungina ^{**}		Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier) ^{b,i}
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Ipoglicemia (quando usato con SU o insulina) ^b		Deplezione di volume ^{b,e} Sete ^{**}	Chetoacidosi Diabetica (quando usata nel diabete mellito di tipo 2) ^{b,i,k}	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Capogiri			
<i>Patologie gastrointestinali</i>			Stipsi ^{**} Bocca secca ^{**}		
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Eruzione cutanea ^j			Angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Mal di schiena [*]			
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Disuria Poliuria ^{*,f}	Nicturia ^{**}		
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			Prurito vulvovaginale ^{**} Prurito genitale ^{**}		
<i>Esami diagnostici</i>		Aumento dell'ematocrito ^g Riduzione della clearance renale della creatinina durante il trattamento iniziale ^b Dislipidemia ^h	Aumento del livello ematico di creatinina durante il trattamento iniziale ^{**} ^b Aumento del livello ematico di urea ^{**} Riduzione del peso corporeo ^{**}		

^aLa tabella contiene i dati raccolti fino a 24 settimane (a breve termine) a prescindere della terapia di salvataggio glicemica.

^bPer maggiori informazioni vedere la sottosezione corrispondente riportata di seguito.

^cVulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate includono, ad es. i termini preferiti predefiniti: infezione micotica vulvovaginale, infezione vaginale, balanite, infezione genitale fungina, candidosi vulvovaginale, vulvovaginite, balanite da candida, candidosi genitale, infezione genitale, infezione genitale maschile, infezione del pene, vulvite, vaginite batterica, ascesso vulvare.

^dInfezione del tratto urinario include i seguenti termini preferiti elencati secondo la frequenza riportata: infezioni del tratto urinario, cistite, infezioni del tratto urinario da *Escherichia*, infezioni del tratto genitourinario, pielonefrite, trigonite, uretrite, infezioni renali e prostatite.

^eLa deplezione di volume include, ad es. i termini preferiti predefiniti: disidratazione, ipovolemia, ipotensione.

^fPoliuria include i termini preferiti: pollachiuria, poliuria, aumento dell'escrezione urinaria.

^gLe variazioni medie dal basale dell'ematocrito sono state 2,30% per dapagliflozin 10 mg vs -0,33% per il placebo. Valori dell'ematocrito >55% sono stati riportati nel 1,3% dei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg vs 0,4% dei soggetti trattati con placebo.

^hLa variazione percentuale media dal basale per dapagliflozin 10 mg vs placebo, è stata rispettivamente: colesterolo totale 2,5% vs 0,0%; colesterolo HDL 6,0% vs 2,7%; colesterolo LDL 2,9% vs -1,0%; trigliceridi -2,7% vs -0,7%.

ⁱ Vedere paragrafo 4.4.

^jLa reazione avversa è stata identificata tramite la sorveglianza post-marketing. L'eruzione cutanea include i seguenti termini preferiti, elencati in ordine di frequenza negli studi clinici: eruzione cutanea, eruzione cutanea generalizzata, esantema pruriginoso, esantema maculare, esantema maculo-papulare, esantema pustoloso, esantema vescicolare ed esantema eritematoso. Negli studi clinici controllati con controllo attivo e con placebo (dapagliflozin, N=5936, qualsiasi controllo, N=3403), la frequenza di eruzione cutanea è risultata simile, rispettivamente, per dapagliflozin (1,4%) e qualsiasi controllo (1,4%).

^kRiportata nello studio sugli esiti cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 (DECLARE). La frequenza è basata su tasso annuale.

*Segnalata nel $\geq 2\%$ dei soggetti e $\geq 1\%$ e più e in almeno 3 e più soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg rispetto al placebo.

**Segnalata dallo sperimentatore come possibilmente correlata, probabilmente correlata o correlata al trattamento in studio e riportata in $\geq 0,2\%$ dei soggetti e $\geq 0,1\%$ e più ed in almeno 3 e più soggetti trattati con 10 mg di dapagliflozin rispetto al placebo.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Vulvovaginite, balanite ed infezioni genitali correlate

Nel pool dei 13 studi di sicurezza aggregati, vulvovaginiti, balaniti ed infezioni genitali correlate sono state riportate nel 5,5% e nello 0,6% dei soggetti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. La maggior parte delle infezioni sono state da lievi a moderate, e i soggetti hanno risposto ad un iniziale ciclo di trattamento e raramente si sono risolte con l'interruzione dal trattamento di dapagliflozin. Queste infezioni sono state più frequenti nelle donne (8,4% e 1,2% per dapagliflozin e placebo, rispettivamente), e i soggetti con una storia pregressa avevano più probabilità di avere un'infezione ricorrente.

Nello studio DECLARE il numero di pazienti con eventi avversi seri di infezioni genitali sono stati pochi e bilanciati: 2 pazienti in ciascun gruppo di dapagliflozin e placebo.

Nello studio DAPA-HF, nessun paziente ha segnalato eventi avversi gravi di infezioni genitali nel gruppo dapagliflozin e uno nel gruppo placebo. Ci sono stati 7 (0,3%) pazienti con eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento a causa di infezioni genitali nel gruppo dapagliflozin e nessuno nel gruppo placebo.

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

Successivamente all'immissione in commercio, sono stati segnalati casi di gangrena di Fournier in pazienti trattati con inibitori del SGLT2, incluso dapagliflozin (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio DECLARE con 17.160 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e un tempo di esposizione mediana di 48 mesi, sono stati riportati un totale di 6 casi di gangrena di Fournier, uno nel gruppo trattato con dapagliflozin e 5 nel gruppo con placebo

Ipoglicemia

La frequenza di ipoglicemia dipendeva dal tipo di terapia di base impiegata negli studi clinici con diabete mellito.

Negli studi di dapagliflozin in monoterapia, come associazione aggiuntiva a metformina o come associazione aggiuntiva a sitagliptin (con o senza metformina), la frequenza degli episodi minori di ipoglicemia è stata simile (< 5%) tra i gruppi di trattamento, compreso il placebo fino a 102 settimane di trattamento. In tutti gli studi, gli eventi maggiori di ipoglicemia sono stati non comuni e comparabili tra i gruppi trattati con dapagliflozin o placebo. Studi sulle terapie aggiuntive con sulfanilurea e insulina hanno riscontrato tassi più alti di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.5).

In uno studio di associazione aggiuntiva alla glimepiride, alle settimane 24 e 48 sono stati segnalati episodi minori di ipoglicemia più frequentemente nel gruppo trattato con dapagliflozin 10 mg più glimepiride (6,0% e 7,9%, rispettivamente), rispetto al gruppo trattato con placebo più glimepiride (2,1% e 2,1%, rispettivamente).

In uno studio di associazione aggiuntiva all'insulina, sono stati segnalati episodi di ipoglicemia maggiore nello 0,5% e 1,0% dei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg più insulina rispettivamente alle settimane 24 e 104, e nello 0,5% dei soggetti del gruppo trattato con placebo più insulina alle settimane 24 e 104. Sono stati segnalati episodi di ipoglicemia minore alle settimane 24 e 104, rispettivamente nel 40,3% e 53,1% dei soggetti che avevano ricevuto dapagliflozin 10 mg più insulina e nel 34,0% e 41,6% dei soggetti che avevano ricevuto placebo più insulina.

In uno studio di associazione aggiuntiva alla metformina e a una sulfanilurea fino a 24 settimane, non sono stati segnalati episodi di ipoglicemia maggiore. Episodi di ipoglicemia minore sono stati riportati nel 12,8% dei soggetti che avevano ricevuto dapagliflozin 10 mg più metformina e una sulfanilurea e nel 3,7% dei soggetti che avevano ricevuto placebo più metformina e una sulfanilurea.

Nello studio DECLARE, non è stato osservato alcun aumento del rischio di ipoglicemia severa con terapia di dapagliflozin in confronto al placebo. Eventi di ipoglicemia severa sono stati riportati in 58 (0,7%) pazienti trattati con dapagliflozin e 83 (1,0%) pazienti trattati con placebo.

Nello studio DAPA-HF, gli eventi di ipoglicemia maggiore sono stati segnalati in 4 (0,2%) pazienti in entrambi i gruppi di trattamento con dapagliflozin e placebo e osservati solo in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Deplezione di volume

Nel pool dei 13 studi di sicurezza aggregati sono state segnalate reazioni indicative di deplezione di volume (inclusi casi di disidratazione, ipovolemia o ipotensione) nell'1,1% e nello 0,7% dei soggetti trattati rispettivamente con dapagliflozin 10 mg e placebo. Si sono verificate reazioni gravi nel < 0,2% dei soggetti bilanciate tra dapagliflozin 10 mg e placebo (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio DECLARE, il numero di pazienti con eventi indicativi di deplezione di volume sono stati bilanciati tra i gruppi di trattamento: 213 (2,5%) e 207 (2,4%) nei gruppi di dapagliflozin e placebo, rispettivamente. Sono stati riportati 81 (0,9%) e 70 (0,8%) eventi avversi seri nel gruppo di dapagliflozin e placebo, rispettivamente. Gli eventi sono stati generalmente bilanciati tra i gruppi di trattamento nei diversi sottogruppi di età, uso di diuretici, pressione sanguigna e uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I)/ bloccanti del recettore dell'angiotensina II di tipo 1 (ARB). Nei pazienti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m² al basale, ci sono stati 19 eventi avversi seri indicativi di deplezione di volume nel gruppo con dapagliflozin e 13 nel gruppo con placebo.

Nello studio DAPA-HF, il numero di pazienti con eventi indicativi di deplezione di volume sono stati 170 (7,2%) nel gruppo dapagliflozin e 153 (6,5%) nel gruppo placebo. Vi era un minor numero di pazienti con gravi eventi di sintomi indicativi di deplezione di volume nel gruppo dapagliflozin (23 [1,0%]) rispetto al gruppo placebo (38 [1,6%]). I risultati sono stati simili indipendentemente dalla presenza di diabete al basale e al eGFR al basale.

Chetoacidosi diabetica nel diabete mellito di tipo 2

Nello studio DECLARE, con un tempo medio di esposizione di 48 mesi, sono stati riportati eventi di CAD in 27 pazienti nel gruppo con 10 mg di dapagliflozin e in 12 pazienti nel gruppo con placebo. Gli

eventi si sono verificati uniformemente durante il periodo dello studio. Dei 27 pazienti con eventi di CAD, 22 ricevevano un concomitante trattamento di insulina al momento dell'evento. I fattori precipitanti per la CAD sono stati come previsto in una popolazione di diabete mellito di tipo 2 (vedi sezione 4.4).

Nello studio DAPA-HF, sono stati riportati eventi di CAD in 3 pazienti con diabete mellito di tipo 2 nel gruppo dapagliflozin e nessuno nel gruppo placebo.

Infezioni delle vie urinarie

Nel pool di 13 studi di sicurezza aggregati, sono state segnalate più frequentemente infezioni delle vie urinarie per dapagliflozin 10 mg in confronto al placebo (rispettivamente, 4,7% vs 3,5%; vedere paragrafo 4.4). La maggior parte delle infezioni sono state da lievi a moderate, e i soggetti hanno risposto ad un ciclo iniziale di trattamento standard, e raramente hanno portato all'interruzione del trattamento con dapagliflozin. Tali infezioni sono state segnalate più frequentemente nelle donne e i soggetti con una storia pregressa avevano più probabilità di avere un'infezione ricorrente.

Nello studio DECLARE, sono stati riportati eventi avversi seri di infezioni del tratto urinario meno frequentemente con dapagliflozin 10 mg in confronto al placebo, 79 (0,9%) eventi versus 109 (1,3%) eventi, rispettivamente.

Nello studio DAPA-HF, il numero di pazienti con eventi avversi gravi di infezioni del tratto urinario sono stati 14 (0,6%) nel gruppo dapagliflozin e 17 (0,7%) nel gruppo placebo. Ci sono stati 5 (0,2%) pazienti con eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento a causa di infezioni del tratto urinario sia nel gruppo dapagliflozin che placebo.

Aumento della creatinina

Reazioni avverse al farmaco correlate all'aumento della creatinina sono state raggruppate (ad es. ridotta clearance renale della creatinina, compromissione renale, aumento della creatinina plasmatica e ridotta filtrazione glomerulare). Nel pool di 13 studi di sicurezza, questo gruppo di reazioni è stato riportato nel 3,2% e nell'1,8% dei pazienti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. Nei pazienti con funzionalità renale normale o compromissione renale moderata (eGFR al basale ≥ 60 mL/min/1,73m²) questo gruppo di reazioni è stato riportato nell'1,3% e nello 0,8% dei pazienti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. Queste reazioni sono state più comuni nei pazienti con eGFR al basale ≥ 30 e < 60 mL/min/1,73 m² (18,5% nei pazienti trattati con dapagliflozin 10 mg e 9,3% in quelli trattati con placebo).

Un'ulteriore valutazione dei pazienti che avevano avuto reazioni avverse correlate ai reni ha mostrato che la maggior parte ha avuto cambiamenti nei livelli di creatinina nel siero di $\leq 0,5$ mg/dL dal basale. Gli aumenti nei livelli di creatinina sono stati generalmente transitori durante il trattamento continuo o reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Nello studio DECLARE, comprendente pazienti anziani e pazienti con compromissione renale (eGFR inferiore a 60 mL/min/1,73 m²), l'eGFR è diminuito nel tempo in entrambi i gruppi di trattamento. A 1 anno, la media di eGFR era leggermente inferiore, e a 4 anni, l'eGFR medio era leggermente superiore nel gruppo dapagliflozin rispetto al gruppo placebo.

Nello studio DAPA-HF, eGFR è diminuito nel tempo sia nel gruppo dapagliflozin che nel gruppo placebo. La diminuzione iniziale dell'eGFR medio è stata di -4,3 mL/min/1,73 m² nel gruppo dapagliflozin e di -1,1 mL/min/1,73 m² nel gruppo placebo. A 20 mesi, la variazione rispetto al basale di eGFR era simile tra i gruppi di trattamento: -5,3 mL/min/1,73 m² per dapagliflozin e -4,5 mL/min/1,73 m² per placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dapagliflozin somministrato a dosi orali singole fino a 500 mg (50 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) non ha mostrato alcuna forma di tossicità in soggetti sani. Questi soggetti avevano livelli rilevabili di glucosio nelle urine per un periodo di tempo dose correlato (almeno 5 giorni per 500 mg di dose), senza casi di disidratazione, ipotensione o squilibrio elettrolitico, e senza un effetto clinicamente rilevante sull'intervallo QTc. L'incidenza di ipoglicemia è risultata simile al placebo. Negli studi clinici in cui sono state somministrate singole dosi giornaliere fino a 100 mg (10 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) per 2 settimane in soggetti sani e con diabete mellito di tipo 2, l'incidenza dell'ipoglicemia è risultata leggermente superiore al placebo e non era dose correlata. I tassi di frequenza degli eventi avversi inclusa la disidratazione o l'ipotensione sono risultati simili al placebo, e non ci sono state alterazioni dose correlate clinicamente rilevanti dei parametri di laboratorio, inclusi i livelli sierici degli elettroliti e i marcatori di funzionalità renale.

In caso di sovradosaggio, si deve attuare un trattamento appropriato di sostegno secondo quanto richiesto dalle condizioni cliniche del paziente. L'eliminazione di dapagliflozin attraverso l'emodialisi non è stata studiata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), codice ATC: A10BK01

Meccanismo d'azione

Dapagliflozin è un inibitore molto potente (K_i : 0,55 nM), selettivo e reversibile dell'SGLT2.

L'inibizione di SGLT2 da parte di dapagliflozin riduce il riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nel tubulo renale prossimale con una concomitante riduzione del riassorbimento del sodio che porta all'escrezione urinaria del glucosio e alla diuresi osmotica. Dapagliflozin aumenta inoltre il rilascio di sodio a livello del tubulo distale, che si ritiene aumenti il feedback tubuloglomerulare e riduca la pressione intraglomerulare. Tutto ciò associato alla diuresi osmotica, porta ad una riduzione del sovraccarico di volume, riduzione della pressione sanguigna, riduzione del pre-carico e post-carico, che possono avere effetti benefici sul rimodellamento cardiaco. Altri effetti includono un aumento dell'ematocrito e la riduzione del peso corporeo. I benefici cardiaci di dapagliflozin non dipendono esclusivamente dall'effetto di riduzione della glicemia e non sono limitati ai pazienti con diabete, come dimostrato nello studio DAPA-HF.

Dapagliflozin migliora sia la glicemia a digiuno sia postprandiale riducendo il riassorbimento renale di glucosio che porta all'escrezione urinaria di glucosio. Tale escrezione di glucosio (effetto glicosurico) è osservata dopo la prima dose, è continua per un intervallo di somministrazione di 24 ore ed è mantenuta per la durata del trattamento. La quantità di glucosio rimossa dal rene attraverso questo meccanismo dipende dalla concentrazione ematica di glucosio e dal GFR. Quindi, nei soggetti con normali livelli di glucosio nel sangue, dapagliflozin ha una bassa propensione a causare ipoglicemia. Dapagliflozin non compromette la produzione endogena normale di glucosio in risposta all'ipoglicemia. Dapagliflozin agisce indipendentemente dalla secrezione di insulina e dall'azione dell'insulina. In studi clinici con dapagliflozin, è stato osservato un miglioramento nel modello di valutazione dell'omeostasi della funzionalità delle cellule beta (HOMA beta-cell).

L'SGLT2 è espresso selettivamente nel rene. Dapagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è > 1.400 volte più selettivo per SGLT2 rispetto a SGLT1, il trasportatore principale nell'intestino responsabile dell'assorbimento di glucosio.

Effetti farmacodinamici

Sono stati osservati incrementi della quantità di glucosio escreto nelle urine di soggetti sani e con diabete mellito di tipo 2 in seguito alla somministrazione di dapagliflozin. All'incirca 70 g di glucosio al giorno sono stati escreti nelle urine (corrispondenti a 280 kcal/giorno) a una dose di dapagliflozin pari a 10 mg/die in soggetti con diabete mellito di tipo 2 per 12 settimane. Sono emerse evidenze a conferma di un'escrezione prolungata di glucosio nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 che hanno ricevuto una dose di 10 mg/die di dapagliflozin fino a 2 anni.

Questa escrezione urinaria di glucosio, indotta da dapagliflozin, determina anche una diuresi osmotica e incrementi del volume urinario in soggetti con diabete mellito di tipo 2. Gli aumenti del volume urinario in soggetti con diabete mellito di tipo 2 trattati con 10 mg di dapagliflozin sono perdurati fino a 12 settimane e corrispondevano approssimativamente a 375 mL/giorno. L'incremento del volume urinario è stato correlato a un aumento esiguo e transitorio dell'escrezione urinaria di sodio, che non è stato associato ad alterazioni delle concentrazioni sieriche di sodio.

Anche l'escrezione urinaria di acido urico è aumentata temporaneamente (per 3-7 giorni) ed era associata a una diminuzione prolungata della concentrazione sierica di acido urico. A 24 settimane, le riduzioni delle concentrazioni sieriche di acido urico variavano da -48,3 a -18,3 micromoli/L (da -0,87 a -0,33 mg/dL).

Efficacia e sicurezza clinica

Diabete mellito di tipo 2

Sia il miglioramento del controllo glicemico che la riduzione della comorbidità cardiovascolare e della mortalità sono parte integrante del trattamento del diabete di tipo 2.

Sono stati condotti quattordici studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco su 7,056 soggetti con diabete mellito di tipo 2 per valutare l'efficacia glicemica e la sicurezza di Forxiga; in questi studi 4,737 soggetti sono stati trattati con dapagliflozin. Dodici studi prevedevano un periodo di trattamento di 24 settimane, 8 studi avevano fasi di estensione a lungo termine da 24 a 80 settimane (fino a una durata massima totale dello studio di 104 settimane), uno studio aveva un periodo di trattamento di 28 settimane, e uno studio aveva una durata pari a 52 settimane con estensione a lungo termine di 52 e 104 settimane (durata totale dello studio di 208 settimane). La durata media del diabete andava da 1,4 a 16,9 anni. Il 50% dei soggetti soffriva di compromissione renale lieve ed l'11% di compromissione renale moderata. Il 51% dei soggetti era di sesso maschile, l'84% era di razza bianca, l'8% era asiatico, il 4% era di razza nera e il 4% apparteneva ad altri gruppi razziali. L'81% dei soggetti aveva un indice di massa corporea (BMI, *body mass index*) ≥ 27 . Due studi di 12 settimane controllati verso placebo sono inoltre stati condotti in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato e ipertensione.

Uno studio sugli esiti cardiovascolari (DECLARE) è stato condotto con dapagliflozin 10 mg rispetto al placebo in 17.160 pazienti con diabete mellito di tipo 2 con o senza malattia cardiovascolare accertata per valutare l'effetto sugli eventi cardiovascolari e renali.

Controllo glicemico

Monoterapia

È stato realizzato uno studio clinico in doppio cieco, controllato vs placebo, della durata di 24 settimane (con un periodo di estensione supplementare) per valutare la sicurezza e l'efficacia della monoterapia con Forxiga in soggetti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato. Il trattamento con dapagliflozin una volta al giorno ha prodotto riduzioni statisticamente significative ($p < 0,0001$) di emoglobina glicata (HbA1c) rispetto al placebo (Tabella 2).

Nella fase di estensione, le riduzioni di HbA1c sono perdurate fino alla settimana 102 (una variazione media aggiustata dal basale pari rispettivamente a -0,61% e -0,17% con dapagliflozin 10 mg e con placebo).

Tabella 2. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF^a) in uno studio clinico con dapagliflozin in monoterapia controllato con placebo.

	Monoterapia	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Basale (media)	8,01	7,79
Variazione rispetto al basale ^c	-0,89	-0,23
Differenza rispetto al placebo ^c (IC 95%)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
Soggetti (%) che hanno ottenuto:		
HbA1c < 7%		
Aggiustato per i valori basali	50,8 [§]	31,6
Peso corporeo (kg)		
Basale (medio)	94,13	88,77
Variazione rispetto al basale ^c	-3,16	-2,19
Differenza rispetto al placebo ^c (IC 95%)	-0,97 (-2,20; 0,25)	

^a LOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).

^b Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine in doppio cieco.

^c Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.

* valore di $p < 0,0001$ rispetto al placebo.

[§] Non valutati in termini di significatività statistica come risultato della procedura di test sequenziale per gli endpoint secondari.

Terapia di associazione aggiuntiva (add-on)

In uno studio di non inferiorità con controllo attivo, della durata di 52 settimane (con periodi di estensione di 52 e 104 settimane), Forxiga è stato valutato come terapia aggiuntiva a metformina in confronto a una sulfanilurea (glipizide) come terapia aggiuntiva a metformina, in soggetti con un controllo glicemico non adeguato ($HbA1c > 6,5\%$ e $\leq 10\%$). I risultati hanno mostrato una riduzione media simile di HbA1c dal basale alla settimana 52, rispetto a glipizide, dimostrando così la non inferiorità del trattamento (Tabella 3). Alla settimana 104, la variazione rispetto al basale della media di HbA1c era $-0,32\%$ per dapagliflozin e $-0,14\%$ per glipizide. Alla settimana 208, la variazione rispetto al basale della media di HbA1c era $-0,10\%$ per dapagliflozin e $0,20\%$ per glipizide. Alle settimane 52, 104 e 208, una percentuale significativamente più bassa di soggetti nel gruppo trattato con dapagliflozin (3,5%, 4,3% e 5,0% rispettivamente) ha manifestato almeno un evento ipoglicemico rispetto al gruppo trattato con glipizide (40,8%, 47,0% e 50,0% rispettivamente). La percentuale dei soggetti presenti nello studio alla settimana 104 e alla settimana 208 era 56,2% e 39,7% per il gruppo trattato con dapagliflozin e 50,0% e 34,6% per il gruppo trattato con glipizide.

Tabella 3. Risultati rilevati alla settimana 52 (LOCF^a) in uno studio con controllo attivo che ha confrontato dapagliflozin rispetto glipizide come terapia aggiuntiva alla metformina

Parametro	Dapagliflozin + metformina	Glipizide + metformina
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Basale (media)	7,69	7,74
Variazione rispetto al basale ^c	-0,52	-0,52
Differenza rispetto a glipizide + metformina ^c (IC 95%)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Peso corporeo (kg)		
Basale (medio)	88,44	87,60
Variazione rispetto al basale ^c	-3,22	1,44
Differenza rispetto a glipizide + metformina ^c (IC 95%)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^a LOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti.

^b Soggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale.

^c Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.

^d Non inferiore a glipizide + metformina.

*valore di $p < 0,0001$.

Dapagliflozin in aggiunta a metformina, glimepiride, metformina e una sulfanilurea, sitagliptin (con o senza metformina) o insulina ha prodotto riduzioni statisticamente significative di HbA1c alla settimana 24, in confronto a quanto osservato nei soggetti che hanno ricevuto il placebo ($p < 0,0001$; Tabelle 4, 5 e 6).

Le riduzioni di HbA1c rilevate alla settimana 24 permanevano negli studi sulla terapia di associazione (glimepiride e insulina) in base ai dati alla settimana 48 (glimepiride) e fino alla settimana 104 (insulina). Alla settimana 48, quando aggiunto a sitagliptin (con o senza metformina), le variazioni medie aggiustate rispetto al basale per dapagliflozin 10 mg e per il placebo erano rispettivamente -0,30% e 0,38%. Secondo lo studio sulla terapia aggiuntiva a metformina, le riduzioni di HbA1c si sono mantenute fino alla settimana 102 (variazione media aggiustata dal basale, pari rispettivamente a -0,78% e 0,02% per 10 mg e placebo). Alla settimana 104 per insulina (con o senza l'associazione di ipoglicemizzanti orali), le riduzioni medie di HbA1c rispetto al basale erano -0,71% e -0,06% rispettivamente per dapagliflozin 10 mg e placebo. Alle settimane 48 e 104 la dose di insulina è rimasta stabile rispetto al basale in soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg ad una dose media di 76 UI/die. Nel gruppo con placebo c'era un incremento medio dal basale rispettivamente di 10,5 UI/die e 18,3 UI/die (media della dose media di 84 e 92 UI/die) alle settimane 48 e 104. La percentuale di soggetti presenti nello studio alla settimana 104 era del 72,4% per il gruppo trattato con dapagliflozin 10 mg e del 54,8% per il gruppo placebo.

Tabella 4. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF^a) degli studi clinici di dapagliflozin controllati con placebo in terapia di associazione aggiuntiva con metformina, o sitagliptin (con o senza metformina)

	Terapia di associazione aggiuntiva			
	Metformina ¹		Inibitori di DPP-4 (sitagliptin ²) ± metformina ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Basale (media)	7,92	8,11	7,90	7,97
Variazione rispetto al basale ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Differenza rispetto al placebo ^c	-0,54*		-0,48*	
(IC 95%)	(-0,74; -0,34)		(-0,62; -0,34)	
Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c < 7%				
Aggiustato per i valori basali	40,6**	25,9*		
Peso corporeo (kg)				
Basale (medio)	86,28	87,74	91,02	89,23
Variazione rispetto al basale ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Differenza rispetto al placebo ^c	-1,97*		-1,89*	
(IC95%)	(-2,63; -1,31)		(-2,37; -1,40)	

¹Metformina ≥ 1500 mg/die; ²sitagliptin 100 mg/die.

^aLOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).

^bTutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine in doppio cieco.

^cMetodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.

* valore di p < 0,0001 vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.

** valore di p < 0,05 vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.

Tabella 5. Risultati rilevati alla settimana 24 in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione aggiuntiva con sulfanilurea (glimepiride) o metformina e una sulfanilurea

	Terapia di associazione aggiuntiva			
	Sulfanilurea (glimepiride ¹)		Sulfanilurea + metformina ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Basale (media)	8,07	8,15	8,08	8,24
Variazione rispetto al basale ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Differenza rispetto al placebo ^c	-0,68*		-0,69*	
(IC 95%)	(-0,86; -0,51)		(-0,89; -0,49)	
Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c < 7%(LOCF)^d				
Aggiustato per i valori basali	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Peso corporeo (kg) (LOCF)^d				
Basale (medio)	80,56	80,94	88,57	90,07
Variazione rispetto al basale ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Differenza rispetto al placebo ^c	-1,54*		-2,07*	
(IC 95%)	(-2,17; -0,92)		(-2,79; -1,35)	

¹glimepiride 4 mg/die.

²Metformina (formulazioni a rilascio immediato o prolungato) ≥ 1500 mg/die più massima dose tollerata di sulfanilurea, che deve essere almeno la metà della dose massima, per almeno 8 settimane prima dell'arruolamento.

^aSoggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale.

^bColonne 1 e 2, HbA1c analizzata usando LOCF (vedere nota d); Colonne 3 e 4, HbA1c analizzato usando LRM (vedere nota e).

^c Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.

^dLOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).

^eLRM, longitudinal repeated measures: analisi longitudinali di misure ripetute.

*valore di $p < 0,0001$ vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.

Tabella 6. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF^a) in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione con l'insulina (da sola o con farmaci ipoglicemizzanti orali)

Parametro	Dapagliflozin 10 mg + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali²	Placebo + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Basale (media)	8,58	8,46
Variazione rispetto al basale ^c	-0,90	-0,30
Differenza rispetto al placebo ^c (IC 95%)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Peso corporeo (kg)		
Basale (medio)	94,63	94,21
Variazione rispetto al basale ^c	-1,67	0,02
Differenza rispetto al placebo ^c (IC 95%)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Dose giornaliera media di insulina (UI)¹		
Basale (media)	77,96	73,96
Variazione rispetto al basale ^c	-1,16	5,08
Differenza rispetto al placebo ^c (IC 95%)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Soggetti con riduzione della dose giornaliera media di insulina almeno del 10% (%)	19,7**	11,0

^a LOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima o alla data del primo incremento della dose di insulina mediante titolazione, se necessario).

^b Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine in doppio cieco.

^c Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali e la presenza di un medicinale ipoglicemizzante orale.

* valore di $p < 0,0001$ vs placebo + insulina ± medicinale ipoglicemizzante orale.

** valore di $p < 0,05$ vs placebo + insulina ± medicinale ipoglicemizzante orale.

¹ L'aumento dei regimi di dosaggio mediante titolazione dell'insulina (fra cui insulina a breve durata d'azione, intermedia e basale) era consentito soltanto se i soggetti erano conformi ai criteri predefiniti per la glicemia a digiuno (FPG).

² Il 50% dei soggetti era sottoposto alla monoterapia con insulina alla visita basale; il 50% assumeva 1 o 2 farmaci ipoglicemizzanti orali in aggiunta all'insulina: di quest'ultimo gruppo, l'80% dei soggetti era in terapia con metformina da sola, il 12% era in terapia con l'associazione metformina + sulfanilurea e la percentuale restante dei soggetti assumeva altri farmaci ipoglicemizzanti orali.

In associazione con metformina in pazienti naïve alla terapia

Un totale di 1236 pazienti naïve alla terapia con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato ($HbA1c \geq 7,5\%$ e $\leq 12\%$) hanno partecipato a due studi controllati in attivo della durata di 24 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di dapagliflozin (5 mg o 10 mg) in associazione a metformina in pazienti naïve alla terapia rispetto alla terapia con i monocomponenti.

Il trattamento con dapagliflozin 10 mg in associazione a metformina (fino a 2000 mg al giorno) ha fornito miglioramenti significativi in HbA1c rispetto ai singoli componenti (Tabella 7) e ha portato a una maggiore riduzione della glicemia a digiuno (FPG, *fasting plasma glucose*) (rispetto ai singoli componenti) e del peso corporeo (rispetto a metformina).

Tabella 7. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF^a) in uno studio clinico controllato con attivo riguardante la terapia di combinazione di dapagliflozin e metformina in pazienti naïve alla terapia

	Dapagliflozin 10 mg +	Dapagliflozin 10 mg	Metformina
Parametro	metformina		
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Basale (media)	9,10	9,03	9,03
Variazione rispetto al basale ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Differenza rispetto a dapagliflozin ^c	-0,53*		
(IC 95%)	(-0,74; -0,32)		
Differenza rispetto a metformina ^c	(-0,75; -0,33)	-0,01	
(IC 95%)		(-0,22; 0,20)	

^aLOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).

^bTutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine in doppio cieco.

^cMetodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.

*valore di p <0,0001.

Terapia di combinazione con exenatide a rilascio prolungato

In uno studio controllato, a 28 settimane, in doppio cieco, con farmaco di confronto, la combinazione di dapagliflozin e exenatide a rilascio prolungato (un agonista del recettore GPL-1) è stata confrontata con dapagliflozin da sola e con exenatide a rilascio prolungato da sola nei pazienti con un inadeguato controllo glicemico con metformina da sola (HbA1c \geq 8% e \leq 12%). Tutti i gruppi di trattamento hanno mostrato una riduzione dell' HbA1c rispetto al basale.

Il trattamento in combinazione con dapagliflozin 10 mg e exenatide a rilascio prolungato ha mostrato una riduzione superiore dell' HbA1c dal basale rispetto a dapagliflozin da sola e a exenatide a rilascio prolungato da sola (Tabella 8).

Tabella 8: Risultati di uno studio a 28 settimane di dapagliflozin e exenatide a rilascio prolungato versus dapagliflozin da solo e exenatide a rilascio prolungato da sola, in associazione con metformina (pazienti “intent to treat”)

Parametro	Dapagliflozin 10 mg QD + exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW + placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Basale (medio)	9,29	9,25	9,26
Variazione rispetto al basale ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Differenza media della variazione dal basale tra combinazione e singolo farmaco (IC 95%)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Peso corporeo (kg)			
Basale (medio)	92,13	90,87	89,12
Variazione dal basale ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Differenza media della variazione dal basale tra combinazione e singolo farmaco (IC 95%)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=*quaque die (once daily)*=una volta al giorno, QW=*quaque* *once weekly*=una volta alla settimana, N=numero di pazienti, IC=intervallo di confidenza.

^aMetodo dei minimi quadrati aggiustato (Metodo LS) e differenza(e) tra i gruppi di trattamento nella variazione dal basale alla settimana 28 sono stati messi in un modello usando un modello misto con misurazioni ripetute (MMRM) che ha incluso trattamento, area geografica, HbA1c basale per stratum (< 9,0% o ≥ 9,0%), settimana, e interazione trattamento per settimana come fattori fissi e il valore basale come covariata.

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

I valori della p sono tutti valori di p aggiustati per molteplicità.

Le analisi escludono misurazioni effettuate dopo terapia di salvataggio e dopo sospensione prematura del medicinale in uso.

Glicemia a digiuno

Il trattamento con dapagliflozin 10 mg come monoterapia o come terapia aggiuntiva a metformina, glimepiride, metformina e una sulfanilurea, sitagliptin (con o senza metformina) o insulina ha prodotto riduzioni statisticamente significative della FPG (da -1,90 a -1,20 mmol/L [da -34,2 a -21,7 mg/dL]) rispetto al placebo (da -0,33 a 0,21 mmol/L [da -6,0 a 3,8 mg/dL]). Questo effetto è stato osservato alla settimana 1 di trattamento ed è persistito negli studi di estensione fino alla settimana 104.

La terapia di combinazione di dapagliflozin 10 mg e exenatide a rilascio prolungato ha determinato riduzioni significativamente più grandi della FPG alla settimana 28: -3,66 mmol/L (-65,8 mg/dL), rispetto a -2,73 mmol/L (-49,2 mg/dL) per dapagliflozin da sola (p < 0,001) e -2,54 mmol/L (-45,8 mg/dL) per exenatide da sola (p < 0,001).

In uno studio dedicato, in pazienti diabetici con una eGFR da ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m², il trattamento con dapagliflozin ha dimostrato una riduzione della GAD alla settimana 24: -1,19 mmol/L (-21,46 mg/dL) rispetto a -0,27 mmol/L (-4,87 mg/dL) per il placebo (p=0,001).

Glicemia postprandiale

Il trattamento con dapagliflozin 10 mg come terapia di associazione aggiuntiva a glimepiride ha prodotto alla settimana 24 riduzioni statisticamente significative della glicemia postprandiale misurata a distanza di 2 ore, che sono persistite fino alla settimana 48.

Il trattamento con dapagliflozin 10 mg come terapia di associazione aggiuntiva a sitagliptin (con o senza metformina) ha prodotto alla settimana 24 riduzioni della glicemia postprandiale misurata a distanza di 2 ore che sono persistite fino alla settimana 48.

La terapia di combinazione di dapagliflozin 10 mg e exenatide a rilascio prolungato ha determinato riduzioni significativamente più grandi della glicemia postprandiale a 2 ore dal pasto alla settimana 28 rispetto ad un altro farmaco da solo.

Peso corporeo

Dapagliflozin 10 mg come terapia di associazione aggiuntiva a metformina, glimepiride, metformina e una sulfanilurea, sitagliptin (con o senza metformina) o insulina ha prodotto una diminuzione statisticamente significativa del peso corporeo alla settimana 24 ($p < 0,0001$, Tabelle 4 e 5). Questi effetti sono persistiti negli studi clinici a lungo termine. A 48 settimane la differenza per dapagliflozin in associazione a sitagliptin (con o senza metformina) rispetto al placebo era -2,22 kg. A 102 settimane la differenza per dapagliflozin in associazione a metformina rispetto al placebo, o in associazione a insulina rispetto al placebo era rispettivamente di -2,14 e -2,88 kg.

Come terapia aggiuntiva a metformina in uno studio di non inferiorità con controllo attivo, dapagliflozin ha prodotto una diminuzione statisticamente significativa del peso corporeo rispetto a glipizide di -4,65 kg alla settimana 52 ($p < 0,0001$, Tabella 3) che persisteva alle settimane 104 e 208 (-5,06 kg e -4,38 kg, rispettivamente).

La combinazione di dapagliflozin 10 mg e exenatide a rilascio prolungato ha mostrato riduzioni di peso corporeo significativamente più grandi rispetto ad un altro farmaco da solo (Tabella 8).

Uno studio clinico a 24 settimane in 182 soggetti diabetici utilizzando l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA, *X-ray absorptiometry*) per valutare la composizione della massa corporea ha mostrato una riduzione con dapagliflozin 10 mg più metformina in confronto al placebo più metformina, rispettivamente del peso corporeo e della massa grassa corporea, secondo quanto misurato mediante DXA, piuttosto che della massa magra o della perdita di liquidi. Il trattamento con Forxiga più metformina ha prodotto una riduzione numerica nel tessuto adiposo viscerale rispetto al placebo più metformina in un sottostudio mediante immagini di risonanza magnetica.

Pressione sanguigna

In un'analisi aggregata predefinita di 13 studi controllati con placebo, il trattamento con dapagliflozin 10 mg ha prodotto una variazione dal basale della pressione arteriosa sistolica di -3,7 mmHg e della pressione arteriosa diastolica di -1,8 mmHg vs -0,5 mmHg (pressione arteriosa sistolica) e -0,5 mmHg (pressione arteriosa diastolica) per il gruppo placebo alla settimana 24. Riduzioni simili sono state osservate fino alla settimana 104.

La terapia di combinazione di dapagliflozin 10 mg e exenatide a rilascio prolungato ha determinato una riduzione nella pressione sanguigna sistolica alla settimana 28 significativamente più grande (-4,3 mmHg) rispetto a dapagliflozin da sola (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) e exenatide a rilascio prolungato da sola (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

In due studi di 12 settimane controllati verso placebo, un totale di 1.062 pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato e ipertensione (nonostante il preesistente trattamento stabile con ACE-I o ARB in uno studio e ACE-I o ARB più un altro trattamento antipertensivo nell'altro studio) sono stati trattati con dapagliflozin 10 mg o placebo. Alla settimana 12 in entrambi gli studi, dapagliflozin 10 mg più un trattamento antidiabetico usuale ha prodotto un miglioramento di HbA1c e ha ridotto la pressione sanguigna sistolica corretta per il placebo in media di 3,1 e 4,3 mmHg, rispettivamente.

In uno studio dedicato, in pazienti diabetici con una eGFR da ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m², il trattamento con dapagliflozin ha dimostrato una riduzione della pressione arteriosa sistolica alla settimana 24: -4,8 mmHg rispetto a -1,7 mmHg per il placebo ($p < 0,05$).

Controllo glicemico in pazienti con compromissione renale moderata CKD 3A (eGFR da ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m²)

L'efficacia di dapagliflozin è stata valutata in uno studio dedicato con pazienti diabetici con eGFR ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m² che hanno un controllo inadeguato della glicemia con un trattamento abituale. Il trattamento con dapagliflozin ha portato a una diminuzione dell'HbA1c e del peso corporeo rispetto al placebo (Tabella 9).

Tabella 9. Risultati alla settimana 24 di uno studio con dapagliflozin controllato verso placebo in pazienti diabetici con una eGFR ≥ 45 a < 60 mL/min/1.73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Valore basale (medio)	8,35	8,03
Variazione dal basale ^b	-0,37	-0,03
Differenza rispetto al placebo ^b (95% IC)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Peso corporeo (kg)		
Valore basale (medio)	92,51	88,30
Percentuale di variazione rispetto al basale ^c	-3,42	-2,02
Differenza in percentuale rispetto al placebo ^c (95% IC)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformina o metformina cloridrato fanno parte del trattamento abituale nel 69,4% e 64,0% dei pazienti per i gruppi trattati con dapagliflozin e placebo, rispettivamente.

^b Media dei minimi quadrati aggiustata per valore basale

^c Derivati dalla media dei minimi quadrati aggiustata per valore basale

* $p < 0,001$

Pazienti con HbA1c al basale $\geq 9\%$

In un'analisi predefinita di soggetti con HbA1c al basale $\geq 9,0\%$ il trattamento con dapagliflozin 10 mg come monoterapia ha portato a riduzioni statisticamente significative di HbA1c alla settimana 24 (variazione media dal basale aggiustata: -2,04% e 0,19% per dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente) e in associazione aggiuntiva alla metformina (variazione media aggiustata dal basale: -1,32% e -0,53% per dapagliflozin e placebo rispettivamente).

Risultati cardiovascolari e renali

Effetti di dapagliflozin sugli eventi cardiovascolari (DECLARE) è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo condotto per determinare l'effetto di dapagliflozin rispetto al placebo sugli esiti cardiovascolari quando aggiunto alla terapia in atto. Tutti i pazienti avevano diabete mellito di tipo 2 ed almeno altri due fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi (età \geq di 55 anni negli uomini o \geq di 60 anni nelle donne e uno o più di dislipidemia, ipertensione o consumo di tabacco) o patologia cardiovascolare accertata.

Dei 17,160 pazienti randomizzati, 6,974 (40,6%) avevano patologia cardiovascolare accertata e 10,186 (59,4%) non avevano patologia cardiovascolare nota. 8,582 pazienti sono stati randomizzati a dapagliflozin 10 mg e 8,578 a placebo, e sono stati seguiti per una media di 4,2 anni.

L'età media della popolazione dello studio era di 63,9 anni, il 37,4% erano donne. In totale, 22,4 % avevano ricevuto diagnosi di diabete da ≤ 5 anni, la durata media del diabete era di 11,9 anni. La media di HbA1c era di 8,3% e la media di IMC era di 32,1 kg/m².

Al basale, il 10,0% dei pazienti aveva una storia di insufficienza cardiaca. La media di eGFR era di 85,2 mL/min/1,73 m², il 7,4% dei pazienti aveva un eGFR < 60 mL/min/1,73 m², e il 30,3% dei pazienti aveva micro- o macroalbuminuria (rapporto albumina/creatinina nelle urine [ACR] ≥ 30 a ≤ 300 mg/g o > 300 mg/g, rispettivamente).

Molti dei pazienti (98%) utilizzavano uno o più medicinali per il diabete al baseline, inclusa metformina (82%), insulina (41%) e sulfonilurea (43%).

Gli endpoints primari sono stati il tempo del primo evento del composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus ischemico (MACE) e del tempo del primo evento di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare. Gli endpoints secondari sono stati un endpoint renale composito e mortalità per tutte le cause.

Eventi avversi cardiovascolari maggiori

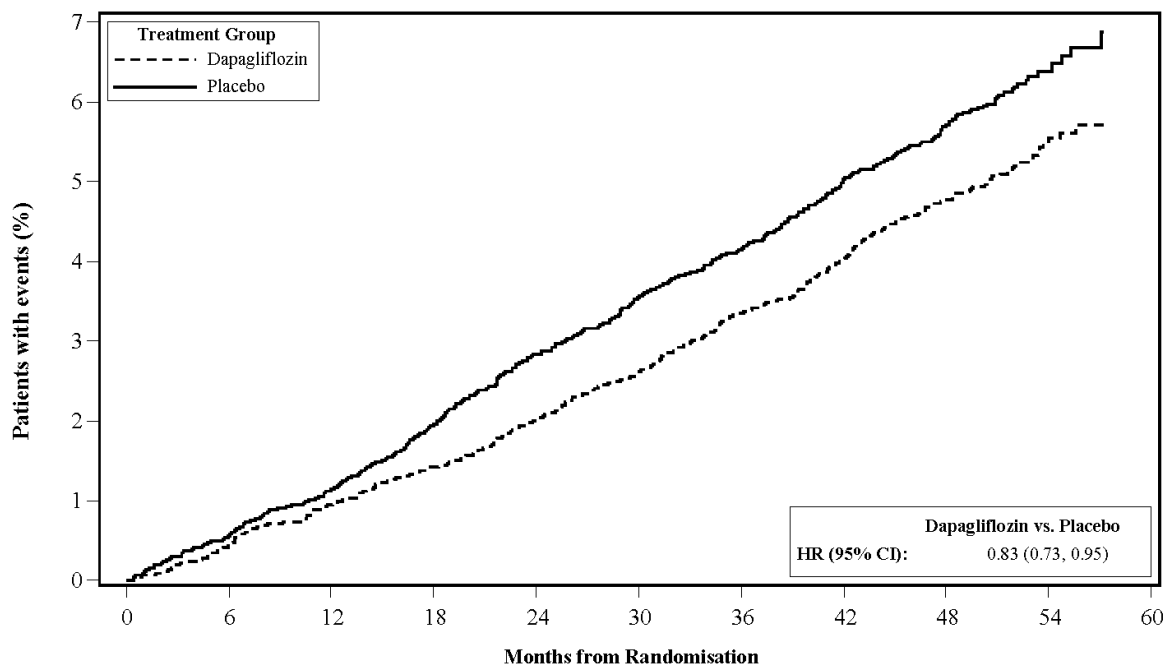
Dapagliflozin 10 mg ha dimostrato la non inferiorità versus il placebo per il composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus ischemico (p ad una coda < 0,001).

Insufficienza cardiaca e morte cardiovascolare

Dapagliflozin 10 mg ha dimostrato superiorità versus il placebo nella prevenzione del composito di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare (Figura 1). La differenza nell'effetto terapeutico è stata guidata dall'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, senza nessuna differenza nella morte cardiovascolare (Figura 2).

Il beneficio del trattamento di dapagliflozin rispetto al placebo è stato osservato per i pazienti con o senza una patologia cardiovascolare accertata e con o senza insufficienza cardiaca al baseline, ed è stata consistente attraverso i sottogruppi inclusi età, genere, funzionalità renale (eGFR) e regione.

Figura 1: Tempo del primo evento di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o per morte cardiovascolare.



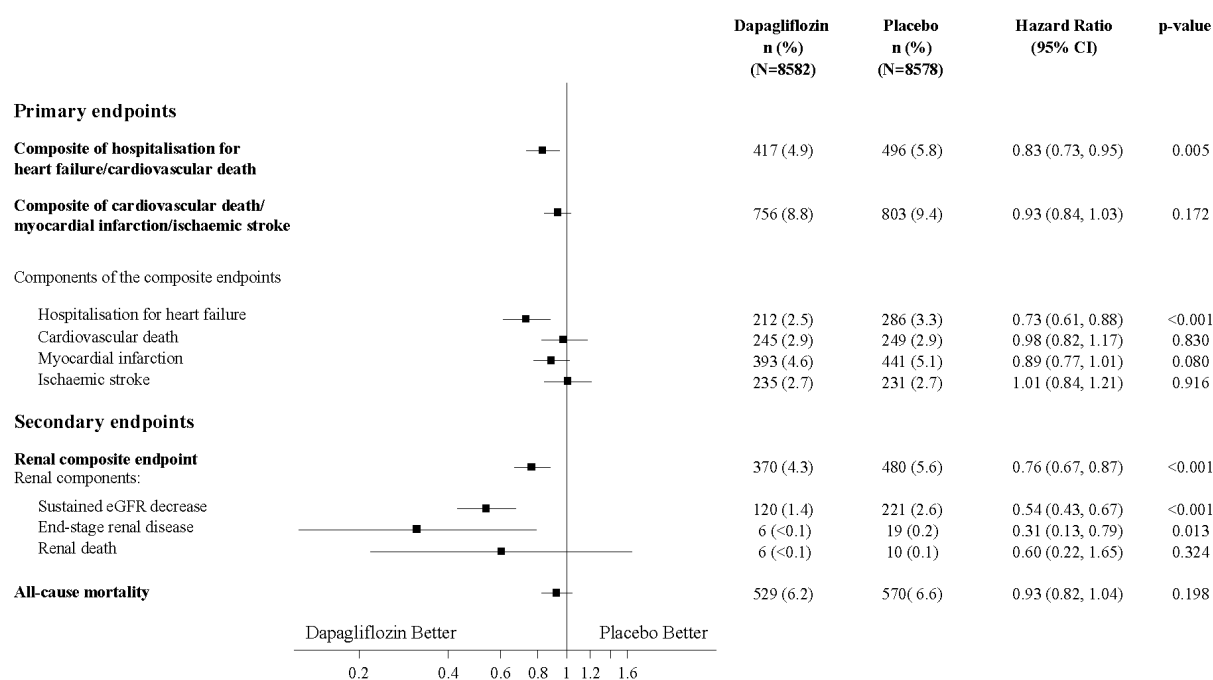
Patients at risk

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

Patients at risk è il numero di pazienti a rischio all'inizio del periodo.
 HR=Hazard ratio CI=Intervallo di confidenza.

I risultati degli endpoints primari e secondari sono illustrati nella Figura 2. La superiorità di dapagliflozin rispetto al placebo non è stata dimostrata per MACE ($p=0,172$). L'endpoint composito renale e mortalità per tutte le cause non sono stati, pertanto, testati nell'ambito della procedura di test di conferma.

Figura 2: Effetti del trattamento per gli endpoints compositi primari e dei loro componenti, ed endpoints secondari



L'endpoint composito renale è stato definito come: decremento sostenuto e confermato $\geq 40\%$ dell'eGFR a eGFR <60 mL/min/1,73 m² e/o stadio finale malattia renale (dialisi ≥ 90 giorni o trapianto di rene, eGFR sostenuto e confermato < 15 mL/min/1,73 m² e/o morte renale o cardiovascolare.

I valori di p erano a due code. I valori di p degli endpoints secondari e per i singoli componenti sono nominali. Il tempo del primo evento è stato analizzato nel modello dei rischi proporzionali di Cox. Il numero dei primi eventi avversi per i singoli componenti è il numero attuale dei primi eventi per ciascun componente e non si somma al numero di eventi nell'endpoint composito.

CI=intervallo di confidenza.

Nefropatia

Dapagliflozin ha ridotto l'incidenza degli eventi del composito di decremento del eGFR sostenuto e confermato, dello stadio finale della malattia renale, della morte renale o cardiovascolare. La differenza tra i gruppi è stata guidata dalle riduzioni degli eventi dei componenti renali; dal decremento sostenuto di eGFR, stadio finale della malattia renale e morte renale (Figura 2).

L'hazard ratio (HR) per il tempo di nefropatia (decremento sostenuto di eGFR, stadio finale della malattia renale e morte renale) è stato di 0,53 (95% CI 0,43; 0,66) per dapagliflozin versus il placebo.

In aggiunta, dapagliflozin ha ridotto la nuova insorgenza dell'albuminuria sostenuta (HR 0,79 [95% CI 0,72; 0,87]) e ha portato ad una maggiore regressione di macroalbuminuria (HR 1,82 [95% CI 1,51; 2,20]) confrontato con placebo.

Insufficienza cardiaca

Dapagliflozin e la prevenzione degli esiti avversi nell'insufficienza cardiaca (DAPA-HF) è stato uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti con insufficienza cardiaca (New York Heart Association [NYHA] classe funzionale II-IV) con frazione di eiezione ridotta (frazione di eiezione ventricolare sinistra [LVEF] $\leq 40\%$) per determinare l'effetto di dapagliflozin rispetto al placebo, quando aggiunto alla terapia di base secondo lo standard di cura, sull'incidenza della morte cardiovascolare e peggioramento dell'insufficienza cardiaca.

Dei 4.744 pazienti, 2.373 sono stati randomizzati con dapagliflozin 10 mg e 2.371 con placebo e seguiti per un tempo mediano di 18 mesi. L'età media della popolazione studiata era di 66 anni, il 77% era di genere maschile.

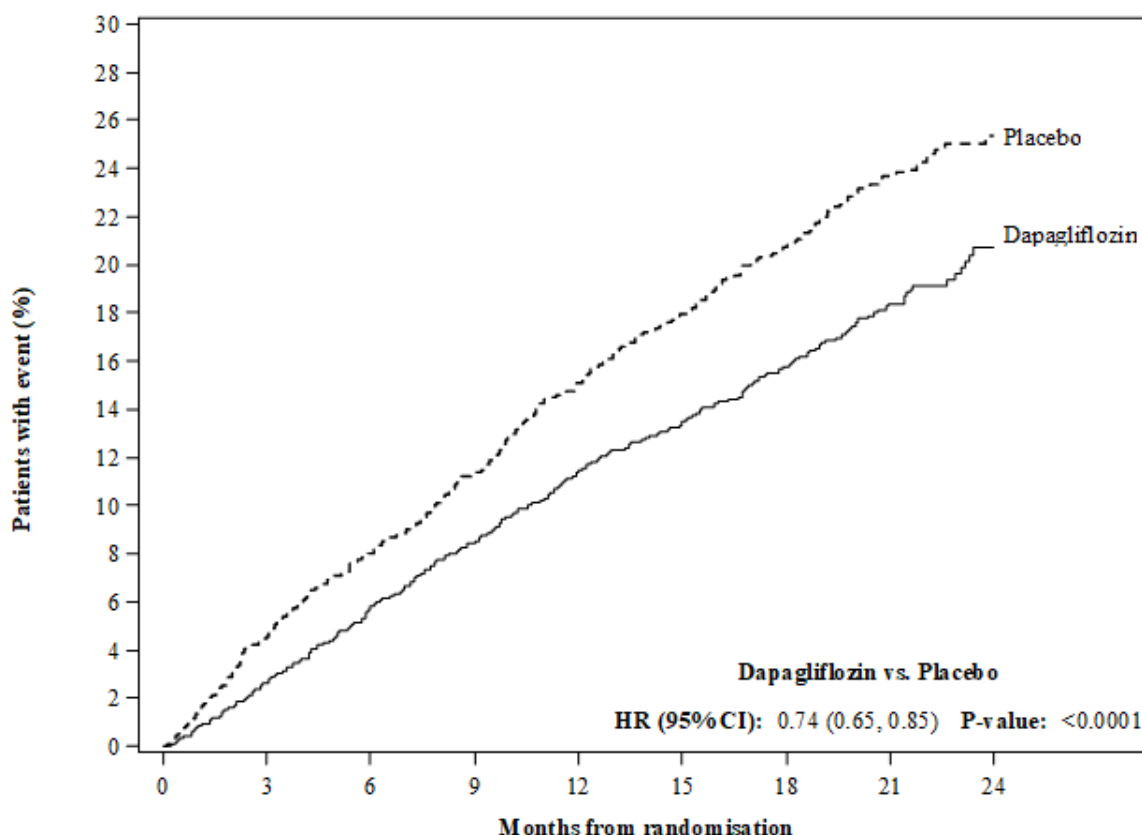
Al basale, il 67,5% dei pazienti sono stati classificati come NYHA classe II, il 31,6% nella classe III e lo 0,9% nella classe IV, LVEF mediana era 32%, il 56% delle insufficienze cardiache erano di origine ischemica, il 36% erano di origine non-ischemica e l'8% erano di eziologia sconosciuta. In ogni gruppo di trattamento, il 42% dei pazienti aveva una storia di diabete mellito di tipo 2, e un ulteriore 3% dei pazienti in ciascun gruppo sono stati classificati come aventi diabete mellito di tipo 2 sulla base di un HbA1c $\geq 6,5\%$ misurato sia all'arruolamento che alla randomizzazione. I pazienti erano in terapia secondo lo standard di cura per insufficienza cardiaca; il 94% dei pazienti erano in trattamento con ACE-I, ARB o inibitore del recettore dell'angiotensina-neprilisina (ARNI, 11%), il 96% con beta-bloccante, il 71% con un antagonista recettore mineralocorticoide (MRA), il 93% con diuretico e il 26% aveva un dispositivo impiantabile.

I pazienti con eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m² sono stati inclusi nello studio al momento dell'arruolamento. L'eGFR medio era di 66 mL/min/1,73 m², il 41% dei pazienti aveva eGFR < 60ml/min/1,73 m² e il 15% aveva eGFR < 45 mL/min/1,73 m².

Morte cardiovascolare e peggioramento dell'insufficienza cardiaca

Dapagliflozin è stato superiore al placebo nella prevenzione dell'endpoint composito primario di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o visita urgente per insufficienza cardiaca (HR 0,74 [95% CI 0,65; 0,85], p < 0,0001). L'effetto è stato osservato precocemente ed è stato mantenuto per tutta la durata dello studio (Figura 3).

Figura 3: Tempo dal primo evento dell'endpoint composito di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o visita urgente per insufficienza cardiaca



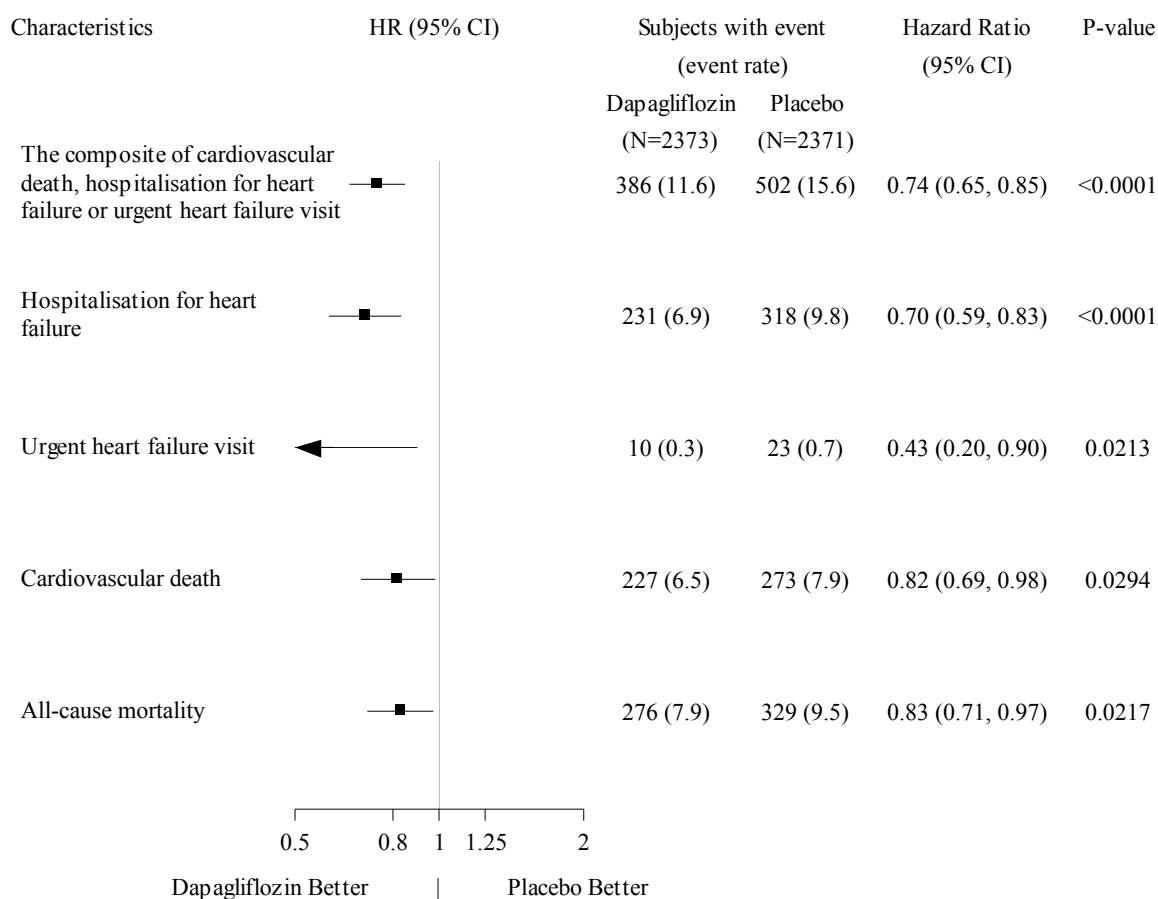
Patients at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Dapagliflozin:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210	
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210	

Una visita urgente per insufficienza cardiaca è stata definita come una valutazione urgente, non pianificata, da parte di un medico, ad es. in un Pronto Soccorso, e che richiede un trattamento per il peggioramento dell'insufficienza cardiaca (oltre a un semplice aumento dei diuretici orali).

Patients at risk è il numero di pazienti a rischio all'inizio del periodo.

Tutti e tre i componenti dell'endpoint composito primario hanno contribuito individualmente all'effetto del trattamento (Figura 4). Ci sono state poche visite urgenti per insufficienza cardiaca.

Figura 4 Effetti del trattamento per l'endpoint composito primario, i suoi componenti e la mortalità per tutte le cause



Una visita urgente per insufficienza cardiaca è stata definita come una valutazione urgente, non pianificata, da parte di un medico, ad es. in un Pronto Soccorso, e che richiede un trattamento per il peggioramento dell'insufficienza cardiaca (oltre a un semplice aumento dei diuretici orali).

Il numero dei primi eventi per i singoli componenti è il numero effettivo dei primi eventi per ogni componente e non si somma al numero degli eventi nell'endpoint composito.

I tassi di evento sono presentati come il numero di soggetti con evento per 100 pazienti negli anni di follow-up.

I p-value per singoli componenti e la mortalità per tutte le cause sono nominali.

Dapagliflozin ha anche ridotto il numero totale di eventi di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (primo e ricorrente) e morte cardiovascolare; ci sono stati 567 eventi nel gruppo dapagliflozin contro 742 eventi nel gruppo placebo (Rate Ratio 0,75 [95% CI 0,65,;0,88]; p=0,0002).

Il beneficio del trattamento di dapagliflozin è stato osservato nei pazienti con insufficienza cardiaca sia con diabete mellito di tipo 2 che senza diabete. Dapagliflozin ha ridotto l'endpoint composito primario di incidenza di morte cardiovascolare e peggioramento dell'insufficienza cardiaca con un HR di 0,75 (95% CI 0,63; 0,90) in pazienti con diabete e 0,73 (95% CI 0,60; 0,88) in pazienti senza diabete.

Il beneficio del trattamento di dapagliflozin rispetto al placebo sull'endpoint primario è stato coerente anche in altri sottogruppi chiave, tra cui quelli con concomitante terapia per insufficienza cardiaca, funzione renale (eGFR), età, genere e regione.

Esito segnalato dal paziente - sintomi di insufficienza cardiaca

L'effetto del trattamento di dapagliflozin sui sintomi di insufficienza cardiaca è stato valutato mediante il Total Symptom Score del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), che quantifica la frequenza e la severità dei sintomi di insufficienza cardiaca, tra cui stanchezza, edema periferico, dispnea e ortopnea. Il punteggio varia da 0 a 100, con punteggi più alti che rappresentano un migliore stato di salute.

Il trattamento con dapagliflozin ha portato ad un beneficio statisticamente significativo e clinicamente significativo rispetto al placebo nei sintomi dell'insufficienza cardiaca, come misurato dal cambiamento dal basale al mese 8 nel KCCQ-TSS, (Win Ratio 1,18 [95% CI 1,11; 1,26]; $p < 0,0001$). Sia la frequenza che la severità dei sintomi hanno contribuito ai risultati. Il beneficio è stato visto sia nel miglioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca che nel prevenire il peggioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca.

Nell'analisi dei pazienti con risposta al trattamento, la proporzione dei pazienti con un miglioramento clinicamente significativo sul KCCQ-TSS rispetto al basale a 8 mesi, definito come un aumento di 5 punti o più, era più alta per il gruppo di trattamento con dapagliflozin rispetto al placebo. La proporzione di pazienti con un peggioramento clinicamente significativo, definito come una riduzione di 5 punti o più, era inferiore per il gruppo di trattamento con dapagliflozin rispetto al placebo. I benefici osservati con dapagliflozin rimanevano quando si applicavano limiti più conservativi per un cambiamento clinicamente più significativo (Tabella 10).

Tabella 10 Numero e percentuale di pazienti con miglioramento clinicamente significativo e deterioramento sul KCCQ-TSS a 8 mesi

Variazione rispetto al basale a 8 mesi:	Dapagliflozin 10 mg n ^a =2086	Placebo n ^a =2062	Rapporto Odds ^c (95% CI)	p-value ^f
	n (%) migliorati ^b	n (%) migliorati ^b		
Miglioramento				
≥ 5 punti	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 punti	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 punti	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Deterioramento				
	n (%) deteriorati ^d	n (%) deteriorati ^d	Rapporto Odds ^e (95% CI)	p-value ^f
≥ 5 punti	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001
≥ 10 punti	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001

^a Numero di pazienti con KCCQ-TSS osservato o deceduti prima degli 8 mesi.

^b Numero di pazienti che hanno osservato un miglioramento di almeno 5, 10 o 15 punti rispetto al basale. I pazienti che sono morti prima del momento indicato sono considerati non migliorati.

^c Per il miglioramento, un rapporto di odds > 1 favorisce dapagliflozin 10 mg.

^d Numero di pazienti che hanno osservato un deterioramento o di almeno 5 o 10 punti rispetto al basale. I pazienti che sono morti prima del momento indicato sono considerati deteriorati.

^e Per il deterioramento, un rapporto di odds < 1 favorisce Dapagliflozin 10 mg.

^f I p-value sono nominali.

Nefropatia

Ci sono stati pochi eventi dell'endpoint composito renale (una diminuzione confermata e sostenuta di eGFR \geq 50%, ESRD, o morte renale); l'incidenza è stata dell'1,2% nel gruppo dapagliflozin e dell'1,6% nel gruppo placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con dapagliflozin in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del diabete tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero all'obbligo di presentare i risultati di studi con dapagliflozin in tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica per la prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti con insufficienza cardiaca cronica (vedi paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dapagliflozin è assorbito in modo rapido ed efficace dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di dapagliflozin vengono raggiunte generalmente entro 2 ore dalla somministrazione in condizioni di digiuno. La media geometrica dei valori di C_{max} e AUC_{τ} di dapagliflozin allo stato stazionario, rilevati in seguito alla somministrazione in singola dose giornaliera di dapagliflozin 10 mg, sono rispettivamente di 158 ng/mL e di 628 ng ora/mL. La biodisponibilità orale assoluta di dapagliflozin in seguito alla somministrazione di una dose di 10 mg è del 78%. La somministrazione in concomitanza con un pasto ad alto contenuto di grassi ha ridotto la C_{max} di dapagliflozin fino ad un massimo del 50% e ha prolungato il T_{max} di circa 1 ora, ma non ha alterato l'AUC in confronto a quanto osservato in condizioni di digiuno. Queste variazioni non sono considerate clinicamente significative. Pertanto, Forxiga può essere assunto in concomitanza o meno dei pasti.

Distribuzione

Dapagliflozin è legato alle proteine per circa il 91%. Il legame con le proteine non è risultato alterato in presenza di vari stati di malattia (es. compromissione renale o compromissione epatica). Il volume medio di distribuzione di dapagliflozin allo stato stazionario è risultato pari a 118 litri.

Biotrasformazione

Dapagliflozin viene ampiamente metabolizzato, principalmente a dapagliflozin 3-O-glucuronide, che è un metabolita inattivo. Dapagliflozin 3-O-glucuronide o gli altri metaboliti non contribuiscono a produrre gli effetti ipoglicemizzanti. La formazione di dapagliflozin 3-O-glucuronide è mediata da UGT1A9, un enzima presente nel fegato e nel rene, e il processo metabolico mediato da CYP rappresentava una via secondaria di clearance nell'uomo.

Eliminazione

L'emivita plasmatica terminale media ($t_{1/2}$) di dapagliflozin è risultata di 12,9 ore in seguito alla somministrazione di una dose orale singola di dapagliflozin 10 mg in soggetti sani. La clearance sistemica media totale di dapagliflozin, somministrato per via endovenosa era pari a 207 mL/min. Dapagliflozin e i relativi metaboliti sono eliminati principalmente attraverso l'escrezione urinaria, con meno del 2% come dapagliflozin in forma immodificata. Dopo la somministrazione di una dose di [14 C]-dapagliflozin 50 mg, è stato recuperato il 96%, il 75% nelle urine e il 21% nelle feci. Nelle feci, il 15% circa della dose è stata escreta sotto forma di farmaco progenitore.

Linearità

L'esposizione a dapagliflozin è aumentata in modo proporzionale rispetto all'incremento della dose di dapagliflozin nell'intervallo di 0,1-500 mg e il suo profilo farmacocinetico non è mutato nel tempo in seguito a somministrazioni giornaliere ripetute fino a un massimo di 24 settimane.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Allo stato stazionario (20 mg di dapagliflozin somministrati una volta al giorno per 7 giorni), i soggetti con diabete mellito di tipo 2 e compromissione renale lieve, moderata o severa (secondo quanto stabilito in base alla clearance plasmatica dello ioexolo) evidenziavano esposizioni sistemiche medie a dapagliflozin rispettivamente del 32%, del 60% e più dell'87%, rispetto a quelle dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e una funzione renale normale. L'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore allo stato stazionario è risultata altamente dipendente dalla funzione renale e nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 e una funzione renale normale o compromissione renale lieve, moderata o severa sono stati escreti rispettivamente 85, 52, 18 e 11 g di glucosio/giorno. Non è noto l'impatto dell'emodialisi sull'esposizione a dapagliflozin.

Compromissione epatica

Nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (classi Child-Pugh A e B), valori medi di C_{max} e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente fino al 12% e 36% maggiori, in confronto a quelli rilevati nei soggetti sani di controllo appaiati. Queste differenze non sono state considerate clinicamente significative. Nei soggetti con compromissione epatica grave (classe Child-Pugh C), i valori medi di C_{max} e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente del 40% e del 67% superiori rispetto ai controlli sani appaiati.

Anziani (≥ 65 anni)

Non si mostra alcun incremento clinicamente rilevante nell'esposizione in base unicamente all'età nei soggetti fino a 70 anni. Tuttavia, si può prevedere un aumento dell'esposizione dovuto a una diminuzione della funzione renale correlata all'età. Non sono disponibili dati sufficienti per poter trarre conclusioni in merito all'esposizione nei pazienti di età > 70 anni.

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico non è stato studiato nei pazienti pediatrici.

Sesso

L'AUC_{ss} media di dapagliflozin nelle donne è stata stimata superiore del 22% circa rispetto a quella rilevata negli uomini.

Etnia

Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nelle esposizioni sistemiche tra i soggetti di Etnia Bianca, Nera o Asiatica.

Peso corporeo

È stato riscontrato che l'esposizione a dapagliflozin diminuisce con l'aumentare del peso corporeo. Di conseguenza, i pazienti con un peso corporeo ridotto possono avere talvolta un'esposizione aumentata e i soggetti con un peso corporeo elevato possono avere talvolta un'esposizione ridotta. Tuttavia, le differenze relative all'esposizione non sono state considerate clinicamente significative.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e fertilità. Dapagliflozin non induce tumori nei topi o nei ratti a qualsiasi delle dosi valutate in studi di carcinogenicità a due anni.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

La somministrazione diretta di dapagliflozin in ratti giovani appena svezzati e l'esposizione indiretta nel corso dell'ultima fase della gravidanza (periodi di tempo corrispondenti al secondo e al terzo trimestre di gravidanza rispetto allo sviluppo renale nell'uomo) e durante l'allattamento sono associate ciascuna a un aumento dell'incidenza e/o della gravità delle dilatazioni tubulari e pelviche renali nella progenie.

Nell'ambito di uno studio di tossicità condotto su animali giovani, quando dapagliflozin è stato somministrato direttamente a ratti giovani a partire dal 21° giorno fino al 90° giorno successivo alla nascita, sono state rilevate dilatazioni tubulari e pelviche renali a tutti i livelli di dose; le esposizioni dei cuccioli alla dose più bassa testata erano ≥ 15 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Questi risultati sono stati associati ad incrementi dose-correlati del peso del rene e all'ingrossamento macroscopico del rene rilevato a tutti i dosaggi. Le dilatazioni della pelvi renale e tubulari, osservate negli animali giovani, non sono completamente scomparse entro il periodo approssimativo di recupero pari a 1 mese.

In uno studio isolato sullo sviluppo prenatale e postnatale, alcune madri di ratti sono state trattate a partire dal 6° giorno di gestazione fino al 21° giorno dopo la nascita, mentre la progenie è stata esposta indirettamente *in utero* e durante l'intero periodo di allattamento (è stato condotto uno studio satellite per valutare le esposizioni a dapagliflozin nel latte e nella progenie). È stato osservato un aumento dell'incidenza o della gravità della dilatazione della pelvi renale nella progenie adulta delle madri trattate, benché soltanto alla dose massima testata (le esposizioni delle madri associate e della progenie a dapagliflozin erano rispettivamente 1.415 volte e 137 volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata). L'ulteriore tossicità inerente allo sviluppo era limitata alle riduzioni dose-correlata del peso corporeo della progenie ed è stata osservata soltanto a dosaggi ≥ 15 mg/kg/die (associati ad esposizioni della progenie che sono ≥ 29 volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata). La tossicità nelle madri è risultata evidente soltanto alla dose massima testata, ed era limitata a riduzioni transitorie del peso corporeo e del consumo di cibo alla somministrazione della dose. Il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) per la tossicità sullo sviluppo, alla dose minima testata, è associato a un'esposizione sistemica materna multipla che è circa 19 volte il valore umano alla dose massima raccomandata nell'uomo.

In ulteriori studi sullo sviluppo embrio-fetale condotti su ratti e conigli, dapagliflozin è stato somministrato ad intervalli coincidenti con le fasi più importanti dell'organogenesi in ogni specie. Non è stata osservata nei conigli alcuna forma di tossicità nelle madri o nello sviluppo a qualsiasi dose testata; il dosaggio massimo testato è associato a un'esposizione sistemica multipla di circa 1.191 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Nei ratti, dapagliflozin non è risultato embriofetale né teratogeno ad esposizioni fino a 1.441 volte la dose massima raccomandata nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460i)

Lattosio

Crospovidone (E1202)

Silicio biossido (E551)

Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento

Alcool polivinilico (E1203)

Titanio biossido (E171)
Macrogol 3350
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Alu/Alu

Confezione da 10 compresse rivestite con film in blister non perforati

Confezione da 14, 28 e 98 compresse rivestite con film in blister calendarizzati non perforati.

Confezione da 30x1 e 90x1 compresse rivestite con film in blister perforati divisibili per dose unitaria.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/795/006 14 compresse rivestite con film

EU/1/12/795/007 28 compresse rivestite con film

EU/1/12/795/008 98 compresse rivestite con film

EU/1/12/795/009 30 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film

EU/1/12/795/010 90 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film

EU/1/12/795/011 10 compresse rivestite con film

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 Novembre 2012

Data del rinnovo più recente: 28 Agosto 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Regno Unito

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Forxiga 5 mg compresse

Diabete di tipo 1: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

Diabete di tipo 2: Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta: Medicinale soggetto a prescrizione medica

Forxiga 10 mg compresse

Diabete di tipo 2: Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta: Medicinale soggetto a prescrizione medica

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2

dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali.
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima di lanciare una nuova indicazione di dapagliflozin nei soggetti adulti, per il trattamento del diabete mellito di tipo 1 non adeguatamente controllato, in aggiunta all'insulina, nei pazienti con $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$, quando la sola insulina non garantisce un controllo glicemico adeguato malgrado una terapia insulinica ottimale, in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare il contenuto e il formato del materiale educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e altri eventuali aspetti del programma, con l'Autorità Competente Nazionale.

Lo scopo del materiale educativo è quello di fornire indicazioni su come gestire il rischio di chetoacidosi diabetica (CAD) nei pazienti affetti da diabete di tipo 1.

Il titolare dell'AIC deve garantire che in ogni Stato membro, in cui dapagliflozin è commercializzato per il trattamento del diabete di tipo 1, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/assistenti sanitari che dovrebbero prescrivere, distribuire o usare il prodotto, possano accedere ai seguenti documenti:

- Guida per gli operatori sanitari, compreso un elenco dei medici prescrittori.
- Guida per i pazienti/assistenti sanitari
- Scheda di allerta per il paziente.

La guida per gli operatori sanitari, compreso l'elenco dei medici prescrittori, deve contenere le seguenti principali informazioni:

- Dapagliflozin non è un sostituto dell'insulina (e non altera la sensibilità all'insulina).
- Il trattamento con dapagliflozin aumenta il rischio di CAD.
- In caso di trattamento con dapagliflozin, i livelli di glucosio possono non rispecchiare adeguatamente il fabbisogno di insulina, e nei pazienti trattati con dapagliflozin può insorgere la CAD, anche se i valori della glicemia sono inferiori a 14 mmol/l (250 mg/dl). Pertanto, il monitoraggio del glucosio deve essere integrato con la misurazione dei livelli di chetoni.
- I pazienti con CAD euglicemica possono avere bisogno di glucosio in aggiunta al trattamento standard di cura della CAD e la terapia con dapagliflozin deve essere interrotta in caso di insorgenza di CAD.
- Le indicazioni per il medico, al fine di stabilire se il paziente possiede i requisiti necessari per essere sottoposto al trattamento con dapagliflozin, ad esempio i criteri di selezione dei pazienti fra cui l'aderenza alla terapia insulinica e i valori soglia dell'insulina, livello di beta-idrossibutirrato (*BHB*, *Beta-HydroxyButyrate*) del paziente $< 0,6 \text{ mmol/L}$ o livelli di chetoni nelle urine $< 1+$, $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$, assenza di fattori di rischio per la CAD.
- Le indicazioni per il medico, al fine di stabilire se il paziente è preparato ed è disposto ad effettuare l'automonitoraggio dei livelli di chetoni prima e durante la terapia.
- Riassunto delle raccomandazioni per i pazienti, in particolare quelle riguardanti la misurazione dei livelli ematici di chetoni e la gestione dei giorni di malattia.
- Per i soggetti che utilizzano una pompa insulinica: prescrivere dapagliflozin unicamente ai pazienti che sono in grado di utilizzare la pompa e conoscono le strategie per risolvere i problemi più comuni quando si verificano interruzioni del rilascio di insulina in seguito a un malfunzionamento della pompa.

- Consigliare i pazienti e valutare la loro aderenza al monitoraggio dei chetoni, stabilendo nel contempo il loro livello basale di chetoni 1-2 settimane prima dell'inizio del trattamento e accertarsi che il paziente:
 - abbia ricevuto le istruzioni/la formazione sul monitoraggio dei livelli di chetoni e sappia interpretare i risultati dei test/agire di conseguenza in base agli esiti;
 - sia disposto/in grado di eseguire il monitoraggio dei livelli di chetoni come prescritto;
 - sia informato adeguatamente in merito alla gestione dei giorni di malattia.
- Assicurarsi che il paziente segua una terapia insulinica ottimale prima di iniziare il trattamento con dapagliflozin.
- Il trattamento con dapagliflozin deve essere sospeso temporaneamente prima di procedure chirurgiche o in caso ospedalizzazione per grave malattia in fase acuta.
- Se l'aggiunta di dapagliflozin determina una riduzione marcata del fabbisogno insulinico, bisogna prendere in considerazione l'eventualità di interrompere il trattamento con dapagliflozin al fine di evitare il rischio elevato di CAD.

La guida per i pazienti/assistenti sanitari deve contenere le seguenti informazioni principali:

- Dapagliflozin non è un sostituto dell'insulina.
- Nei pazienti trattati con dapagliflozin può insorgere la CAD anche se i valori della glicemia sono inferiori a 14 mmol/l (250 mg/dl), il che spiega il concetto di CAD euglicemica.
- Segni/sintomi di CAD – la CAD, se non trattata adeguatamente, può essere una complicanza grave e fatale.
- Come misurare i livelli di chetoni, come interpretare i risultati e che cosa fare in caso di iperchetonemia/CAD (contattare immediatamente un operatore sanitario se BHB > 0,6 mmol/L in associazione a sintomi o se BHB > 1,5 mmol/L in presenza o meno di sintomi).
- Bisogna ridurre le dosi di insulina durante il trattamento solo quando è necessario al fine di prevenire l'insorgenza di ipoglicemia, e in tale caso è necessario prestare cautela per evitare la comparsa di chetosi e CAD.
- Non iniziare una dieta ipocalorica o un regime a basso contenuto di carboidrati durante il trattamento.

La scheda di allerta per il paziente deve contenere le seguenti informazioni principali:

- La Scheda di allerta per il paziente deve essere consegnata a qualsiasi operatore sanitario consultato.
- Nei pazienti trattati con dapagliflozin può insorgere la CAD anche se i valori della glicemia sono inferiori a 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Segni/sintomi di CAD.
- I pazienti con CAD euglicemica devono ricevere glucosio, insulina e liquidi per il trattamento della CAD; la terapia con dapagliflozin deve essere interrotta.
- La terapia con dapagliflozin deve essere sospesa temporaneamente prima di procedure chirurgiche o ospedalizzazione per grave malattia in fase acuta.
- Dettagli per contattare il medico prescrittore di dapagliflozin e "Nome del paziente".

Obbligo di attuare misure in seguito all'autorizzazione all'immissione in commercio:

Il titolare dell'AIC deve attuare, entro un lasso di tempo prestabilito, le seguenti misure:

Descrizione	Data prevista
Studio di sicurezza non interventistico post-autorizzazione (<i>PASS, Post-Authorization Safety Study</i>): al fine di stimare l'incidenza della CAD nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 che impiegano dapagliflozin in seguito all'attuazione di misure di gestione del rischio (<i>RMM, Risk Management Measures</i>) in Europa, il titolare dell'AIC deve condurre uno studio osservazionale di coorte e presentare i relativi risultati, usando le fonti di dati disponibili nei Paesi europei in cui dapagliflozin sarà lanciato per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.	31/12/2026

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO 5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Forxiga 5 mg compresse rivestite con film
dapagliflozin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni, leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

compresse rivestite con film

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30x1 compresse rivestite con film
90x1 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/795/001 14 compresse rivestite con film
EU/1/12/795/002 28 compresse rivestite con film
EU/1/12/795/003 98 compresse rivestite con film
EU/1/12/795/004 30 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film
EU/1/12/795/005 90 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

forxiga 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PERFORATI PER DOSE UNITARIA 5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Forxiga 5 mg compresse
dapagliflozin

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CALENDARIZZATI NON PERFORATI 5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Forxiga 5 mg compresse
dapagliflozin

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì Martedì Mercoledì Giovedì Venerdì Sabato Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO 10 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Forxiga 10 mg compresse rivestite con film
dapagliflozin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 10 mg di dapagliflozin

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni, leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

compresse rivestite con film

10 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30x1 compresse rivestite con film
90x1 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/795/006 14 compresse rivestite con film
EU/1/12/795/007 28 compresse rivestite con film
EU/1/12/795/008 98 compresse rivestite con film
EU/1/12/795/009 30 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film
EU/1/12/795/010 90 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film
EU/1/12/795/011 10 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

forxiga 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PERFORATI PER DOSE UNITARIA 10 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Forxiga 10 mg compresse
dapagliflozin

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
BLISTER CALENDARIZZATI NON PERFORATI 10 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Forxiga 10 mg compresse
dapagliflozin

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

AstraZeneca AB

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì Martedì Mercoledì Giovedì Venerdì Sabato Domenica

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
BLISTER NON PERFORATI 10 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Forxiga 10 mg compresse
dapagliflozin

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

AstraZeneca AB

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Forxiga 5 mg compresse rivestite con film dapagliflozin

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista, o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Forxiga e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Forxiga
3. Come prendere Forxiga
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Forxiga
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Forxiga e a cosa serve

Cos'è Forxiga

Forxiga contiene il principio attivo dapagliflozin. Esso appartiene ad una classe di medicinali denominati "inibitori del co-trasportatore sodio glucosio di tipo 2 (SGLT2)". Agiscono bloccando la proteina SGLT2 nei reni. Bloccando questa proteina, lo zucchero nel sangue (glucosio), il sale (sodio) e l'acqua vengono rimossi dal corpo attraverso l'urina.

A cosa serve Forxiga

Forxiga è usato in pazienti adulti (dai 18 anni di età in su) per trattare:

- **Diabete di tipo 1**
 - in pazienti in sovrappeso o obesi
 - se il diabete di tipo 1 non può essere controllato con la sola insulina.
 - Forxiga è usato insieme con l'insulina
- **Diabete di tipo 2**
 - se il diabete di tipo 2 non può essere controllato con la dieta e con l'esercizio fisico.
 - Forxiga può essere utilizzato da solo o insieme ad altri medicinali per trattare il diabete.
 - È importante continuare a seguire i consigli del medico, del farmacista o dell'infermiere sulla dieta e l'esercizio fisico
- **Insufficienza cardiaca:**
 - in pazienti con sintomi dovuti a una debole funzione di pompa del cuore

Cos'è il diabete e come può aiutare Forxiga?

Ci sono due tipi di diabete:

- nel diabete di tipo 1 quando l'organismo produce a malapena insulina
- nel diabete di tipo 2 quando l'organismo non produce sufficiente insulina o non è in grado di usare correttamente l'insulina che produce.
- In entrambi i tipi di diabete questo porta ad elevati livelli di zucchero nel sangue. Questo può portare a gravi problemi come malattie cardiache o renali, cecità e cattiva circolazione nelle braccia e nelle gambe.

- Forxiga agisce rimuovendo lo zucchero in eccesso dall'organismo. Se ha il diabete di tipo 2, può aiutare a prevenire anche le malattie cardiache.

Che cos'è l'insufficienza cardiaca e come può aiutare Forxiga?

- Questo tipo di insufficienza cardiaca si verifica quando il cuore è debole e non è in grado di pompare una quantità sufficiente di sangue nei polmoni e nel resto del corpo. Questo può portare a gravi problemi medici e alla necessità di cure ospedaliere.
- I sintomi più comuni di insufficienza cardiaca sono sensazione di mancanza di respiro, sensazione di stanchezza o molta stanchezza per tutto il tempo e tumefazione alla caviglia
- Forxiga aiuta a proteggere il cuore dall'indebolimento e migliora i sintomi. Può ridurre la necessità di andare in ospedale e può aiutare alcuni pazienti a vivere più a lungo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Forxiga

Non prenda Forxiga

- Se è allergico a dapagliflozin o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Contatti immediatamente il medico o l'ospedale più vicino:

Chetoacidosi diabetica:

- se ha il diabete e manifesta nausea o vomito, dolore allo stomaco, sete eccessiva, respiro veloce e profondo, confusione, sonnolenza o stanchezza insolita, odore dolce del respiro, sapore dolce o metallico in bocca o un differente odore delle urine o del sudore o rapida perdita di peso.
- questi sintomi sopracitati possono essere un segno di chetoacidosi diabetica, un grave problema, che a volte può mettere in pericolo di vita, causato dal diabete a causa dell'aumento dei livelli di "corpi chetonici" nelle urine o nel sangue, visibile mediante analisi di laboratorio.
- Il rischio di sviluppare chetoacidosi diabetica può essere aumentato dal digiuno prolungato, dall'eccessiva assunzione di alcol, dalla disidratazione, dall'improvvisa riduzione della dose di insulina o da un aumentato bisogno di insulina a causa di interventi chirurgici maggiori o malattie gravi.
- Quando viene trattato con Forxiga, la chetoacidosi diabetica può verificarsi anche se il livello di zucchero del sangue è normale.
- Il rischio di incorrere nella chetoacidosi diabetica è diverso nei due tipi di diabete:
 - nel diabete di tipo 2 è raro.
 - nel diabete di tipo 1 il rischio è più elevato perché la produzione di insulina nell'organismo è insufficiente o assente e la chetoacidosi diabetica può manifestarsi con improvvise diminuzioni della dose di insulina (ad esempio mancate iniezioni di insulina o problemi con la penna o la pompa per insulina).

Se ha il diabete di tipo 1:

- Parli con il medico del rischio di chetoacidosi diabetica prima di iniziare Forxiga.
- Il medico le dirà quando può essere necessario misurare i chetoni nel sangue o nell'urina e cosa deve fare quando i livelli di chetoni sono aumentati:
 - A valori ematici di chetoni da 0,6 a 1,5 mmol/L (o valori di chetoni nelle urine +) può essere necessario assumere insulina extra, bere acqua e se il livello di glucosio nel sangue è normale o basso, può essere necessario consumare carboidrati. Misuri i livelli di chetoni entro 2 ore. Consultare immediatamente un medico e interrompere l'assunzione di Forxiga se i livelli persistono e i sintomi sono presenti.
 - A valori ematici di chetoni superiori a 1,5 e fino a 3,0 mmol/L (o valori di chetoni nelle urine ++) si può sviluppare chetoacidosi diabetica, consultare immediatamente un medico e interrompere l'assunzione di Forxiga. Può essere necessario prendere dose extra di insulina, bere acqua e se il livello di glucosio nel sangue è normale o basso, può essere necessario assumere carboidrati. Misuri i livelli di chetoni di nuovo entro 2 ore.

- A valori ematici di chetoni superiori a 3,0 mmol/L (o valori di chetoni nelle urine +++), probabilmente ha la chetoacidosi diabetica, vada immediatamente al pronto soccorso e interrompa l'assunzione di Forxiga. Può essere necessario prendere dosi extra di insulina, bere acqua e se il livello di glucosio nel sangue è normale o basso, può essere necessario assumere carboidrati.

Se sospetta di avere una chetoacidosi diabetica, contatti immediatamente il medico o l'ospedale più vicino e non prenda questo medicinale.

Fascite necrotizzante del perineo:

- Si rivolga immediatamente al medico se osserva un insieme di sintomi come dolore, dolorabilità, arrossamento o tumefazione dei genitali o della zona tra i genitali e l'ano, con febbre o sensazione di malessere generale. Questi sintomi possono essere un segnale di un'infezione rara ma grave e potenzialmente pericolosa per la vita, denominata fascite necrotizzante del perineo o gangrena di Fournier, che distrugge il tessuto sottocutaneo. La gangrena di Fournier deve essere trattata immediatamente.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Forxiga:

- se ha il diabete e ha problemi renali - il medico può chiederle di prendere un medicinale aggiuntivo o differente per controllare gli zuccheri ematici.
- se ha il diabete di tipo 1 e insufficienza cardiaca, il medico può chiederle di prendere un altro medicinale per l'insufficienza cardiaca.
- se ha un problema al fegato
- se sta prendendo medicinali per abbassare la pressione sanguigna (anti-ipertensivi) e ha avuto in passato la pressione sanguigna bassa (ipotensione). Maggiori informazioni sono fornite di seguito al paragrafo "Altri medicinali e Forxiga".
- se ha livelli molto alti di zucchero nel sangue che possono disidrarla (perdita eccessiva di fluidi corporei). Possibili segni di disidratazione sono elencati nel paragrafo 4. Informi il medico prima di iniziare a prendere Forxiga se ha uno di questi segni.
- se ha o sviluppa nausea (sensazione di malessere), vomito o febbre o se non è in grado di mangiare o bere. Queste condizioni possono causare disidratazione. Il medico può chiederle di interrompere Forxiga fino alla guarigione per prevenire la disidratazione.
- se ha spesso infezioni delle vie urinarie.

Se una condizione di cui sopra la riguarda (o non è sicuro) informi il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere Forxiga.

Diabete e cura dei piedi

Se ha il diabete è importante controllare regolarmente i piedi e rispettare qualsiasi altro consiglio riguardante la cura dei piedi fornito dal personale sanitario.

Funzionalità renale

Se ha il diabete, i reni devono essere controllati prima di iniziare a prendere e mentre sta prendendo questo medicinale.

Glucosio nelle urine

A causa del meccanismo d'azione di Forxiga, le analisi delle urine mostreranno la presenza di zucchero durante il trattamento con questo medicinale.

Bambini e adolescenti

Forxiga non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti sotto i 18 anni di età, poiché non è stato studiato in questi pazienti.

Altri medicinali e Forxiga

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Specialmente informi il medico:

- se sta prendendo un medicinale per eliminare acqua dall'organismo (diuretici).
- se ha il diabete di tipo 2 e prende altri medicinali che abbassano il livello di zucchero nel sangue come l'insulina o un medicinale a base di "sulfanilurea". Il medico può ritenere opportuno diminuire la dose di questi altri medicinali per prevenire un abbassamento eccessivo del livello dello zucchero nel sangue (ipoglicemia).

Se sta prendendo Forxiga per il diabete di tipo 1, è importante continuare ad utilizzare l'insulina.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Deve smettere di prendere questo medicinale se si verifica una gravidanza, in quanto Forxiga non è raccomandato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza. Chieda al medico come controllare al meglio lo zucchero nel sangue durante la gravidanza.

Informi il medico se vuole allattare o sta allattando prima di prendere questo medicinale. Non usi Forxiga se sta allattando al seno. Non è noto se questo medicinale passa nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Forxiga altera in modo trascurabile o nullo la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari

Prendere questo medicinale con altri medicinali chiamati sulfaniluree o con insulina può causare un abbassamento eccessivo dello zucchero nel sangue (ipoglicemia) che può provocare sintomi come tremore, sudorazione e alterazioni della vista e può compromettere la capacità di guidare e usare macchinari.

Non guidi o non usi attrezzi o macchinari se ha capogiri prendendo Forxiga.

Forxiga contiene lattosio

Forxiga contiene lattosio (zucchero del latte). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Forxiga

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quanto prenderne

Se sta prendendo Forxiga per il diabete di tipo 1:

- La dose raccomandata è una compressa da 5 mg una volta al giorno

Se sta prendendo Forxiga per il diabete di tipo 2 o per l'insufficienza cardiaca:

- La dose raccomandata è una compressa da 10 mg una volta al giorno.
- Il medico può cominciare con una dose di 5 mg se ha problemi di fegato.
- Il medico le prescriverà la dose adeguata.

Prendendo Forxiga

- Deglutisca la compressa intera con mezzo bicchiere di acqua.
- Può prendere la compressa con o senza cibo.
- Può prendere la compressa in qualsiasi momento della giornata. Cerchi comunque di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno.
Questo la aiuterà a ricordarsi di prenderla.

Il medico può prescrivere Forxiga insieme a altro/i medicinale/i. Si ricordi di prendere questi altri medicinali come le ha detto il medico. Questo la aiuterà ad avere i migliori risultati per la salute.

La dieta e l'esercizio fisico possono aiutare il suo organismo a utilizzare meglio gli zuccheri presenti nel sangue. Se ha il diabete, è importante seguire il programma dietetico e di attività fisica raccomandato dal medico durante l'assunzione di Forxiga.

Se prende più Forxiga di quanto deve

Se prende più compresse di Forxiga di quanto deve, contatti immediatamente il medico o si rechi immediatamente in ospedale. Porti con sé il medicinale.

Se dimentica di prendere Forxiga

Se dimentica di prendere una compressa, le azioni da intraprendere dipendono da quanto manca alla dose successiva.

- Se mancano 12 ore o più alla dose successiva, prenda una dose di Forxiga non appena se ne ricorda. Poi prenda la dose successiva alla solita ora.
- Se mancano meno di 12 ore alla dose successiva, salti la dose dimenticata. Poi prenda la dose successiva alla solita ora.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Forxiga

Non interrompa il trattamento con Forxiga senza prima parlarne con il medico. Se ha il diabete, lo zucchero nel sangue può aumentare senza questo medicinale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico o l'ospedale più vicino se ha uno dei seguenti effetti indesiderati:

- **angioedema**, osservato molto raramente (può riguardare fino a 1 persona su 10.000).
Questi sono sintomi di angioedema:
 - gonfiore del viso, della lingua o della gola
 - difficoltà a deglutire
 - orticaria e problemi respiratori
- **chetoacidosi diabetica**- questo è comune nei pazienti con diabete di tipo 1 (può riguardare fino a 1 persona su 10) ed è raro nei pazienti con diabete di tipo 2 (può riguardare fino a 1 persona su 1.000).
Questi sono i sintomi della chetoacidosi diabetica (vedere anche paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni"):
 - livelli aumentati di "corpi chetonici" nelle urine o nel sangue
 - nausea o vomito
 - dolore allo stomaco
 - sete eccessiva
 - respiro veloce e profondo
 - confusione
 - insolita sonnolenza o stanchezza
 - odore dolce del respiro, sapore dolce o metallico in bocca o un differente odore delle urine o del sudore
 - rapida perdita di peso.

Questo si può verificare indipendentemente dai livelli di zucchero nel sangue. Il medico può decidere di interrompere il trattamento con Forxiga temporaneamente o definitivamente.

- **fascite necrotizzante del perineo** o gangrena di Fournier, un'infezione grave dei tessuti molli dei genitali o della zona tra i genitali e l'ano, osservato molto raramente.

Smetta di prendere Forxiga e contatti un medico il prima possibile se nota uno dei seguenti effetti indesiderati gravi:

- **infezioni del tratto urinario**, comunemente osservate (può riguardare fino a 1 persona su 10). Questi sono sintomi di infezione urinaria grave:
 - febbre e/o brividi
 - sensazione di bruciore quando si urina
 - dolore alla schiena o al fianco.

Sebbene sia poco frequente, se vede sangue nell'urina contatti il medico immediatamente.

Contatti il medico il più presto possibile se ha uno dei seguenti effetti indesiderati:

- **livelli bassi di zucchero nel sangue** (ipoglicemia) molto comunemente osservati (può riguardare più di 1 persona su 10) in pazienti con diabete, che prendono questo medicinale con la sulfanilurea o l'insulina. Questi sono sintomi di un basso livello di zucchero nel sangue:
 - tremore, sudorazione, forte sensazione di ansia, accelerazione del battito cardiaco
 - sensazione di fame, mal di testa, alterazione della vista
 - cambiamento dell'umore o sensazione di confusione.

Il medico le dirà come trattare i livelli bassi di zucchero nel sangue e cosa fare se compare qualcuno dei sintomi qui sopra elencati.

Altri effetti indesiderati quando prende Forxiga:

Comune

- infezioni genitali (mughetto) al pene o alla vagina (i segni possono includere irritazione, prurito, secrezione anomala o odore insolito)
- dolore alla schiena
- aumento della quantità di urina oppure stimolo ad urinare più spesso
- alterazioni della quantità di colesterolo o di grassi nel sangue (osservata agli esami del sangue)
- aumento dell'ematocrito (la percentuale del volume di sangue occupato da cellule) (osservata agli esami del sangue)
- diminuzione della clearance renale della creatinina (osservata agli esami del sangue) all'inizio del trattamento
- capogiri
- eruzione cutanea

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- perdita di troppi liquidi dal corpo (disidratazione, i segni possono includere bocca molto secca o appiccicosa, urina ridotta o assente, o battito cardiaco accelerato)
- sete
- costipazione
- svegliarsi durante la notte per urinare
- bocca secca
- perdita di peso
- aumento della creatinina (osservata agli esami del sangue) all'inizio del trattamento
- aumento dell'urea (osservata agli esami di laboratorio)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Forxiga

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo “Scad”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Forxiga

- Il principio attivo è dapagliflozin.
Ogni compressa rivestita con film (compressa) di Forxiga 5 mg contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalenti a 5 mg di dapagliflozin.
- Gli altri componenti sono:
 - Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina (E460i), lattosio (vedere la sezione 2 Forxiga “contiene lattosio”), crospovidone (E1202), diossido di silicio (E551), magnesio stearato (E470b).
 - Film di rivestimento: polivinil alcol (E1203), titanio diossido (E171), macrogol 3350, talco (E553b), ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell’aspetto di Forxiga e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Forxiga da 5 mg sono di colore giallo, rotonde con diametro di 0,7 cm. Hanno stampato su un lato “5” e “1427” sull’altro lato.

Forxiga 5 mg compresse è disponibile in blister di alluminio in confezioni da 14, 28 o 98 compresse rivestite con film in blister calendarizzato non perforato e 30x1 o 90x1 compresse rivestite con film in blister perforato monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Produttore

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Regno Unito

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Forxiga 10 mg compresse rivestite con film dapagliflozin

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista, o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Forxiga e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Forxiga
3. Come prendere Forxiga
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Forxiga
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Forxiga e a cosa serve

Cos'è Forxiga

Forxiga contiene il principio attivo dapagliflozin. Esso appartiene ad una classe di medicinali denominati "inibitori del co-trasportatore sodio glucosio di tipo 2 (SGLT2)". Agiscono bloccando la proteina SGLT2 nei reni. Bloccando questa proteina, lo zucchero nel sangue (glucosio), il sale (sodio) e l'acqua vengono rimossi dal corpo attraverso l'urina.

A cosa serve Forxiga

Forxiga è usato in pazienti adulti (dai 18 anni di età in su) per trattare:

- **Diabete di tipo 2**
 - Se il diabete di tipo 2 non può essere controllato con la dieta e con l'esercizio fisico.
 - Forxiga può essere utilizzato da solo o insieme ad altri medicinali per trattare il diabete.
 - È importante continuare a seguire i consigli del medico, del farmacista o dell'infermiere sulla dieta e l'esercizio fisico.
- **Insufficienza cardiaca:**
 - in pazienti con sintomi dovuti a una debole funzione di pompa del cuore

Cos'è il diabete e come può aiutare Forxiga?

- Nel diabete di tipo 2 quando l'organismo non produce sufficiente insulina o non è in grado di usare correttamente l'insulina che produce. Questo porta ad elevati livelli di zucchero nel sangue. Questo può portare a gravi problemi come malattie cardiache o renali, cecità e cattiva circolazione nelle braccia e nelle gambe
- Forxiga agisce rimuovendo lo zucchero in eccesso dall'organismo. Può anche aiutare a prevenire le malattie cardiache.

Che cos'è l'insufficienza cardiaca e come può aiutare Forxiga?

- Questo tipo di insufficienza cardiaca si verifica quando il cuore è debole e non è in grado di pompare una quantità sufficiente di sangue nei polmoni e nel resto del corpo. Questo può portare a gravi problemi medici e alla necessità di cure ospedaliere.
- I sintomi più comuni di insufficienza cardiaca sono sensazione di mancanza di respiro, sensazione di stanchezza o molta stanchezza per tutto il tempo e tumefazione alla caviglia.
- Forxiga aiuta a proteggere il cuore dall'indebolimento e migliora i sintomi. Può ridurre la necessità di andare in ospedale e può aiutare alcuni pazienti a vivere più a lungo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Forxiga

Non prenda Forxiga:

- Se è allergico a dapagliflozin o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Contatti immediatamente il medico o l'ospedale più vicino:

Chetoacidosi diabetica:

- se ha il diabete e manifesta nausea o vomito, dolore allo stomaco, sete eccessiva, respiro veloce e profondo, confusione, sonnolenza o stanchezza insolita, odore dolce del respiro, sapore dolce o metallico in bocca o un differente odore delle urine o del sudore o una rapida perdita di peso
- questi sintomi sopra citati possono essere un segno di chetoacidosi diabetica, un grave problema, che a volte può mettere in pericolo di vita, causato dal diabete a causa dell'aumento dei livelli di "corpi chetonici" nelle urine o nel sangue, visibile mediante analisi di laboratorio.
- Il rischio di sviluppare chetoacidosi diabetica può essere aumentato dal digiuno prolungato, dall'eccessiva assunzione di alcol, dalla disidratazione, dall'improvvisa riduzione della dose di insulina o da un aumentato bisogno di insulina a causa di interventi chirurgici maggiori o malattie gravi.
- quando viene trattato con Forxiga, la chetoacidosi diabetica può verificarsi anche se il livello di zucchero del sangue è normale.

Se sospetta di avere una chetoacidosi diabetica, contatti immediatamente il medico o l'ospedale più vicino e non prenda questo medicinale.

Fascite necrotizzante del perineo:

- Si rivolga immediatamente al medico se osserva un insieme di sintomi come dolore, dolorabilità, arrossamento o tumefazione dei genitali o della zona tra i genitali e l'ano, con febbre o sensazione di malessere generale. Questi sintomi possono essere un segnale di un'infezione rara ma grave e potenzialmente pericolosa per la vita, denominata fascite necrotizzante del perineo o gangrena di Fournier, che distrugge il tessuto sottocutaneo. La gangrena di Fournier deve essere trattata immediatamente.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Forxiga:

- se ha il "diabete di tipo 1" – il tipo di diabete che di solito insorge quando si è giovani e l'organismo non produce alcuna insulina.
- se ha il diabete e ha problemi renali - il medico può chiederle di prendere un medicinale aggiuntivo o differente per controllare gli zuccheri nel sangue
- se ha un problema al fegato – il medico può farla iniziare con una dose più bassa.
- se sta prendendo medicinali per abbassare la pressione sanguigna (anti-ipertensivi) e ha avuto in passato la pressione sanguigna bassa (ipotensione). Maggiori informazioni sono fornite di seguito al paragrafo "Altri medicinali e Forxiga".
- se ha livelli molto alti di zucchero nel sangue che possono disidratarla (perdita eccessiva di fluidi corporei). Possibili segni di disidratazione sono elencati nel paragrafo 4. Informi il medico prima di iniziare a prendere Forxiga se ha uno di questi segni.

- se ha o sviluppa nausea (sensazione di malessere), vomito o febbre o se non è in grado di mangiare o bere. Queste condizioni possono causare disidratazione. Il medico può chiederle di interrompere Forxiga fino alla guarigione per prevenire la disidratazione.
- se ha spesso infezioni delle vie urinarie.

Se una condizione di cui sopra la riguarda (o non è sicuro) informi il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere Forxiga.

Diabete e cura dei piedi

Se ha il diabete è importante controllare regolarmente i piedi e rispettare qualsiasi altro consiglio riguardante la cura dei piedi fornito dal personale sanitario.

Funzionalità renale

Se ha il diabete, i reni devono essere controllati prima di iniziare a prendere e mentre sta prendendo questo medicinale.

Glucosio nelle urine

A causa del meccanismo d'azione di Forxiga, le analisi delle urine mostreranno la presenza di zucchero durante il trattamento con questo medicinale.

Bambini e adolescenti

Forxiga non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti sotto i 18 anni di età, poiché non è stato studiato in questi pazienti.

Altri medicinali e Forxiga

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Specialmente informi il medico:

- se sta prendendo un medicinale per eliminare acqua dall'organismo (diuretici).
- se ha il diabete di tipo 2 e prende altri medicinali che abbassano il livello di zucchero nel sangue come l'insulina o un medicinale a base di "sulfanilurea". Il medico può ritenere opportuno diminuire la dose di questi altri medicinali per prevenire un abbassamento eccessivo del livello dello zucchero nel sangue (ipoglicemia).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Deve smettere di prendere questo medicinale se si verifica una gravidanza, in quanto Forxiga non è raccomandato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza. Chiedi al medico come controllare al meglio lo zucchero nel sangue durante la gravidanza.

Informi il medico se vuole allattare o sta allattando prima di prendere questo medicinale. Non usi Forxiga se sta allattando al seno. Non è noto se questo medicinale passa nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Forxiga altera in modo trascurabile o nullo la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

Prendere questo medicinale con altri medicinali chiamati sulfaniluree o con insulina può causare un abbassamento eccessivo dello zucchero nel sangue (ipoglicemia) che può provocare sintomi come tremore, sudorazione e alterazioni della vista e può compromettere la capacità di guidare e usare macchinari.

Non guidi o non usi attrezzi o macchinari se ha capogiri prendendo Forxiga.

Forxiga contiene lattosio

Forxiga contiene lattosio (zucchero del latte). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Forxiga

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quanto prenderne

- la dose raccomandata è una compressa da 10 mg una volta al giorno.
- Il medico può cominciare con una dose di 5 mg se ha problemi al fegato.
- Il medico le prescriverà la dose adeguata.

Prendendo Forxiga

- Deglutisca la compressa intera con mezzo bicchiere di acqua.
- Può prendere la compressa con o senza cibo.
- Può prendere la compressa in qualsiasi momento della giornata. Cerchi comunque di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno. Questo la aiuterà a ricordarsi di prenderla.

Il medico può prescrivere Forxiga insieme a altro/i medicinale/i. Si ricordi di prendere questi altri medicinali come le ha detto il medico. Questo la aiuterà ad avere i migliori risultati per la salute.

La dieta e l'esercizio fisico possono aiutare il suo organismo a utilizzare meglio gli zuccheri presenti nel sangue. Se ha il diabete è importante seguire il programma dietetico e di attività fisica raccomandato dal medico durante l'assunzione di Forxiga

Se prende più Forxiga di quanto deve

Se prende più compresse di Forxiga di quanto deve, contatti immediatamente il medico o si rechi immediatamente in ospedale. Porti con sé il medicinale.

Se dimentica di prendere Forxiga

Se dimentica di prendere una compressa, le azioni da intraprendere dipendono da quanto manca alla dose successiva.

- Se mancano 12 ore o più alla dose successiva, prenda una dose di Forxiga non appena se ne ricorda. Poi prenda la dose successiva alla solita ora.
- Se mancano meno di 12 ore alla dose successiva, salti la dose dimenticata. Poi prenda la dose successiva alla solita ora.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Forxiga

Non interrompa il trattamento con Forxiga senza prima parlarne con il medico se ha il diabete lo zucchero nel sangue può aumentare senza questa medicina.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico o l'ospedale più vicino se ha uno dei seguenti effetti indesiderati:

- **angioedema**, osservato molto raramente (può riguardare fino a 1 persona su 10.000).
Questi sono sintomi di angioedema:
 - gonfiore del viso, della lingua o della gola
 - difficoltà a deglutire
 - orticaria e problemi respiratori
- **chetoacidosi diabetica**, questa è rara nei pazienti con diabete di tipo 2 (può riguardare fino a 1 persona su 1.000)
Questi sono i sintomi della chetoacidosi diabetica (vedere anche paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni”):
 - livelli aumentati di “corpi chetonici” nelle urine o nel sangue
 - nausea o vomito
 - dolore allo stomaco
 - sete eccessiva
 - respiro veloce e profondo
 - confusione
 - insolita sonnolenza o stanchezza
 - odore dolce del respiro, sapore dolce o metallico in bocca o un differente odore delle urine o del sudore
 - rapida perdita di peso.

Questo si può verificare indipendentemente dai livelli di zucchero nel sangue. Il medico può decidere di interrompere il trattamento con Forxiga temporaneamente o definitivamente.

- **fascite necrotizzante del perineo** o gangrena di Fournier, un’infezione grave dei tessuti molli dei genitali o della zona tra i genitali e l’ano, osservato molto raramente.

Smetta di prendere Forxiga e consulti un medico il prima possibile se nota uno dei seguenti effetti indesiderati gravi:

- **infezioni del tratto urinario**, comunemente osservate (può riguardare fino a 1 persona su 10).
Questi sono sintomi di infezione urinaria grave:
 - febbre e/o brividi
 - sensazione di bruciore quando si urina
 - dolore alla schiena o al fianco.

Sebbene sia poco frequente, se vede sangue nell’urina contatti il medico immediatamente.

Contatti il medico il più presto possibile se ha uno dei seguenti effetti indesiderati:

- **livelli bassi di zucchero nel sangue** (ipoglicemia), molto comunemente osservati (può riguardare più di 1 persona su 10) in pazienti con diabete che prendono questo medicinale con la sulfanilurea o l’insulina.
Questi sono sintomi di un basso livello di zucchero nel sangue:
 - tremore, sudorazione, forte sensazione di ansia, accelerazione del battito cardiaco
 - sensazione di fame, mal di testa, alterazione della vista
 - cambiamento dell’umore o sensazione di confusione.

Il medico le dirà come trattare i livelli bassi di zucchero nel sangue e cosa fare se compare qualcuno dei sintomi qui sopra elencati.

Altri effetti indesiderati quando prende Forxiga:

Comune

- infezioni genitali (mughetto) al pene o alla vagina (i segni possono includere irritazione, prurito, secrezione anomala o odore insolito)
- dolore alla schiena
- aumento della quantità di urina oppure stimolo ad urinare più spesso
- alterazioni della quantità di colesterolo o di grassi nel sangue (osservata agli esami del sangue)

- aumento dell'ematocrito (la percentuale del volume di sangue occupato da cellule) (osservata agli esami del sangue)
- diminuzione della clearance renale della creatinina (osservata agli esami del sangue) all'inizio del trattamento
- capogiri
- eruzione cutanea

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- perdita di troppi liquidi dal corpo (disidratazione, i segni possono includere bocca molto secca o appiccicosa, urina ridotta o assente o battito cardiaco accelerato)
- sete
- costipazione
- svegliarsi durante la notte per urinare
- bocca secca
- perdita di peso
- aumento della creatinina (osservata agli esami di laboratorio) all'inizio del trattamento
- aumento dell'urea (osservata agli esami di laboratorio)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Forxiga

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Forxiga

- Il principio attivo è dapagliflozin.
Ogni compressa rivestita con film (compressa) di Forxiga 10 mg contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalenti a 10 mg di dapagliflozin.
- Gli altri componenti sono:
 - Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina (E460i), lattosio (vedere la sezione 2 Forxiga "contiene lattosio"), crospovidone (E1202), diossido di silicio (E551), magnesio stearato (E470b).
 - Film di rivestimento: polivinil alcol (E1203), titanio diossido (E171), macrogol 3350, talco (E553b), ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Forxiga e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Forxiga da 10 mg sono di colore giallo, a forma di diamante con una diagonale approssimativamente di 1,1 x 0,8 cm. Hanno stampato su un lato "10" e "1428" sull'altro lato.

Forxiga 10 mg compresse è disponibile in blister di alluminio in confezioni da 10 compresse rivestite con film non perforato, 14, 28 o 98 compresse rivestite con film in blister calendarizzato non perforato e 30x1 o 90x1 compresse rivestite con film in blister perforato monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Produttore

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Regno Unito

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

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

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

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO IV
CONCLUSIONI RELATIVE ALLA RICHIESTA DI PROTEZIONE DELLA PROPRIETA'
COMMERCIALE CON VALIDITÀ ANNUALE PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA
PER I MEDICINALI

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **protezione della proprietà commerciale della durata di un anno**

Tenendo conto delle disposizioni contenute nell'articolo 14(11) del Regolamento 726/2004/CE, il Comitato dei medicinali per uso umano (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) ha esaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ritiene che la nuova indicazione terapeutica apporti un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie attualmente esistenti, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (European Public Assessment Report, EPAR).