

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletkę 5 mg zawiera 25 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Żółte, dwuwypukłe, okrągłe tabletkę powlekane o średnicy 0,7 cm, z jednej strony oznaczone „5”, z drugiej „1427”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cukrzyca typu 2

Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne

- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.

Wyniki badań dotyczące terapii skojarzonych, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzeń w obrębie układu sercowo-naczyniowego oraz analizowanych populacji, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1.

Cukrzyca typu 1

Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 1 w skojarzeniu z insuliną u pacjentów ze wskaźnikiem BMI ≥ 27 kg/m², gdy insulina nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii pomimo optymalnej insulinoterapii.

Niewydolność serca

Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Cukrzyca typu 2

Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.

W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodna sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Cukrzyca typu 1

Leczenie produktem Forxiga ma być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów zajmujących się leczeniem cukrzycy typu 1.

Zalecana dawka to 5 mg raz na dobę.

Dapagliflozynę można podawać wyłącznie jako uzupełnienie leczenia insuliną.

Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną

- Należy ocenić czynniki ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis, DKA) (patrz punkt 4.4).
- Należy się upewnić, że stężenie ciał ketonowych jest prawidłowe. W przypadku zwiększonego stężenia ciał ketonowych (stężenia beta-hydroksymaślanu wyższe niż 0,6 mmol/l lub zawartości ciał ketonowych w moczu oznaczonej +) leczenia dapagliflozyną nie należy rozpoczynać do czasu doprowadzenia wyników oznaczeń ciał ketonowych do normy (patrz punkt 4.4).
- Należy się upewnić, że pacjent będzie w stanie kontrolować u siebie stężenie ciał ketonowych.
- Zaleca się wykonać u pacjentów kilka początkowych oznaczeń ciał ketonowych w okresie od jednego do dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną, a ponadto pacjenci powinni zdawać sobie sprawę z tego, w jaki sposób ich zachowania i okoliczności wpływają na stężenie ciał ketonowych.
- W ramach specjalnej sesji edukacyjnej należy poinformować pacjentów o ryzyku kwasicy ketonowej, o tym, w jaki sposób rozpoznać jej czynniki ryzyka i objawy podmiotowe lub przedmiotowe, w jaki sposób i kiedy przeprowadzać oznaczenia kontrolne ciał ketonowych oraz jakie podjąć działania w przypadku podwyższonych wyników oznaczeń ciał ketonowych (patrz punkt 4.4).
- U pacjentów z hipowolemią zaleca się uzupełnienie płynów przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną (patrz punkt 4.4).

W celu uniknięcia hipoglikemii po podaniu pierwszej dawki dapagliflozyny można rozważyć zmniejszenie o 20% insuliny w pierwszym wstrzyknięciu (bolus) doposiłkowym. Kolejne dawki (bolus) należy dostosować indywidualnie na podstawie stężenia glukozy we krwi. Podczas rozpoczynania stosowania dapagliflozyny nie zaleca się zmniejszenia bazowej insuliny. Następnie ilość bazowej insuliny należy dostosować na podstawie stężenia glukozy we krwi. W razie potrzeby należy zmniejszyć dawkę insuliny, aby uniknąć ketozy i DKA.

Monitorowanie stężenia ciał ketonowych podczas leczenia

Na początku leczenia dapagliflozyną przez jeden–dwa tygodnie należy regularnie kontrolować stężenie ciał ketonowych, następnie częstość wykonywania oznaczeń ciał ketonowych należy zindywidualizować, w zależności od trybu życia pacjenta i (lub) czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

Pacjentów należy poinformować o tym, jakie działania powinni podjąć w razie zwiększonego stężenia ciał ketonowych. Zalecane działania wymieniono w Tabeli 1. Korzystniej jest wykonać oznaczenia ciał ketonowych we krwi niż w moczu.

Tabela 1

Stan kliniczny	Stężenie ciał ketonowych (beta-hydroksymaślanu) we krwi	Stężenie ciał ketonowych w moczu	Działania
Ketonemia	0,6–1,5 mmol/l	Ilość śladowa lub niewielka +	Może być konieczne przyjęcie przez pacjenta dodatkowej dawki insuliny oraz picie wody. Pacjent powinien zmierzyć stężenie glukozy we krwi

			<p>i rozważyć spożycie dodatkowych węglowodanów, jeśli stężenie glukozy będzie u niego w normie lub poniżej normy.</p> <p>Stężenie ciał ketonowych należy oznaczyć ponownie po dwóch godzinach.</p> <p>Pacjent powinien niezwłocznie zasięgnąć porady medycznej i przerwać stosowanie dapagliflozyny, jeśli stężenia utrzymują się na tym samym poziomie i nadal będą występować objawy.</p>
Zagrażająca kwasica ketonowa	>1,5–3,0 mmol/l	Ilość średnia ++	<p>Pacjent powinien natychmiast zasięgnąć porady medycznej i przerwać stosowanie dapagliflozyny.</p> <p>Może być konieczne przyjęcie przez pacjenta dodatkowej dawki insuliny oraz picie wody. Pacjent powinien zmierzyć stężenie glukozy we krwi i rozważyć spożycie dodatkowych węglowodanów, jeśli stężenie glukozy będzie u niego w normie lub poniżej normy.</p> <p>Stężenie ciał ketonowych należy oznaczyć ponownie po dwóch godzinach.</p>
Prawdopodobna kwasica ketonowa	>3,0 mmol/l	Ilość duża lub bardzo duża +++ / ++++	<p>Pacjent powinien bez zwłoki udać się na oddział ratunkowy szpitala i odstawić dapagliflozynę.</p> <p>Może być konieczne przyjęcie przez pacjenta dodatkowej dawki insuliny oraz picie wody. Pacjent powinien zmierzyć stężenie glukozy we krwi i rozważyć spożycie dodatkowych węglowodanów, jeśli stężenie glukozy będzie u niego w normie lub poniżej normy.</p>

Niewydolność serca

Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.

W badaniu DAPA-HF dapagliflozynę podawano w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w niewydolności serca (patrz punkt 5.1).

Specjalne grupy pacjentów

Leczenie cukrzycy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ skuteczne działanie na glikemię zależy od czynności nerek, nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Forxiga w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z [GFR] < 60 ml/min i

lek należy odstawić, jeśli wartości GFR utrzymują się na poziomie poniżej 45 ml/min (patrz punkt 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek.

Leczenie niewydolności serca u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie ze stosowaniem dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) jest ograniczone.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa to 5 mg. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do 10 mg, jeśli istnieją wskazania (patrz punkt 4.1 w ChPL dla dawki 10 mg, punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z cukrzycą typu 1

Produkt Forxiga 10 mg nie jest zalecany w leczeniu niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą typu 1 (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie zaleca się dostosowywania dawki leku na podstawie wieku pacjenta.

Dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny u dzieci poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek

Leczenie cukrzycy

Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do glikemii zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek GFR < 60 ml/min u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo.

W celu poprawy kontroli glikemii w leczeniu cukrzycy rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Forxiga nie jest zalecane u pacjentów z GFR < 60 ml/min i lek należy odstawić, jeśli wartości GFR utrzymują się na poziomie poniżej 45 ml/min.

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Forxiga u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek GFR < 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD).

Czynność nerek należy kontrolować zgodnie z poniższym schematem:

- Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną, a następnie przynajmniej raz w roku (patrz punkt 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2)
- Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania innych leków mogących zaburzać czynność nerek, a następnie okresowo przez cały czas leczenia
- W przypadku, gdy wskaźnik czynność nerek zbliża się do wartości $GFR < 60 \text{ mL/min}$ przynajmniej 2 do 4 razy w roku.

Leczenie niewydolności serca

Doświadczenie ze stosowaniem dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) jest ograniczone.

U pacjentów leczonych dapagliflozyną zarówno z powodu niewydolności serca, jak i cukrzycy typu 2 należy rozważyć dodatkowe leczenie zmniejszające stężenie glukozy, jeśli wartość GFR będzie utrzymywać się poniżej 45 ml/min .

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas badań klinicznych. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2).

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

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów u których obniżenie ciśnienia indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjentów leczonych na nadciśnienie, pacjentów z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku.

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej (diabetes ketoacidosis, DKA) może istnieć u pacjentów z niską rezerwą czynnościową komórek beta (np. u pacjentów z cukrzycą typu 1, u pacjentów z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub utajoną, autoimmunologiczną cukrzycą dorosłych (ang. latent autoimmune diabetes in adults, LADA) lub u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie), u pacjentów ze stanami, które prowadzą do ograniczenia spożywania pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, u pacjentów, u których zredukowano dawki insuliny, i u pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, operacji chirurgicznej lub nadużywania alkoholu.

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

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

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

Cukrzyca typu 2

U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki DKA, w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl).

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

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

Cukrzyca typu 1

Dapagliflozyna nie była badana w leczeniu niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą typu 1. Leczenie tych pacjentów dapagliflozyną w dawce 10 mg nie jest zalecane.

W badaniach ze stosowaniem dapagliflozyny w cukrzycy typu 1, u pacjentów występowało więcej zdarzeń DKA w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną

Przed rozpoczęciem leczenia, u pacjentów należy ocenić ryzyko wystąpienia DKA

Nie należy rozpoczynać leczenia dapagliflozyną u pacjentów z wyższym ryzykiem DKA, takich jak:

- Pacjenci o niskim zapotrzebowaniu na insulinę.
- Pacjenci niebędący na optymalnej dawce insuliny lub którzy popełnili niedawno lub powtarzają błędy podczas podawania insuliny i jest mało prawdopodobne, aby utrzymywali oni odpowiednią dawkę insuliny.
- Pacjenci ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby lub operacji chirurgicznej.
- Pacjenci, którzy nalegają na utrzymanie ograniczenia kalorycznego, restrykcji węglowodanowej lub diety ketogennej lub którzy chronicznie nie podają dawki insuliny (np. aby pozostać w stanie lipolitycznym).
- Pacjenci z niedawną lub nawrotową historią DKA.
- Pacjenci z podwyższonym poziomem ciał ketonowych (odczyt BHB jest większy niż 0,6 mmol / l lub zawartość ciał ketonowych w moczu oznaczona jako +). Jeśli stężenie ketonów jest podwyższone (stężenie beta-hydroksymaślanu we krwi wynosi 0,6 mmol / l lub więcej), nie należy rozpoczynać leczenia dapagliflozyną dopóki stężenie ketonów nie ustabilizuje się (patrz punkt 4.2).
- Pacjenci, którzy nie mogą lub nie chcą monitorować stężeń ciał ketonowych.
- Pacjenci nadużywający alkoholu lub narkotyków.

U pacjentów używających pompy insulinowej jest większe ryzyko DKA i należy ich nauczyć używania pompy, sposobów rozwiązywania problemów występujących podczas przerwy w dostarczaniu insuliny przez pompę (problemy z miejscem wprowadzenia, zatkane rurki, pusty zbiornik itp.) i stosowania uzupełniających wstrzyknięć insuliny za pomocą wstrzykiwacza lub strzykawki w razie potrzeby, w przypadku awarii pompy. Pacjenci powinni rozważyć monitorowanie stężeń ciał ketonowych od trzech do czterech godzin po wymianie materiałów pompy. Pacjenci używający pompy powinni również sprawdzić poziom ciał ketonowych w przypadku podejrzenia przerwania podawania insuliny, niezależnie od poziomu glukozy we krwi. Wstrzyknięcia insuliny należy dokonać

w ciągu 2 godzin od niewyjaśnionej, wysokiej wartości stężenia glukozy i (lub) ciał ketonowych we krwi, a leczenie dapagliflozyną należy przerwać.

- Należy uświadomić pacjentom ryzyko kwasicy ketonowej, podkreślając, że może ona wystąpić nawet wtedy, gdy stężenie glukozy we krwi będzie poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Należy poinformować pacjenta jak rozpoznać czynniki ryzyka, które predysponują do ketozy (w tym ketozy głodowej) i DKA oraz jak rozpoznawać oznaki lub objawy DKA.
- Dapagliflozynę należy podawać tylko pacjentom, którzy są w stanie monitorować poziom ciał ketonowych i są świadomi, kiedy należy to robić.
- Dapagliflozynę należy podawać jedynie pacjentom posiadającym dostęp do testów określających stężenie ciał ketonowych i natychmiastowy dostęp do lekarza, jeśli poziom ciał ketonowych we krwi lub moczu jest podwyższony.
- Pacjentów należy pouczyć, jakie działania należy podjąć w przypadku podejrzenia ketozy / DKA i kiedy należy przerwać leczenie dapagliflozyną (patrz punkt 4.2).
- DKA powinna być leczona zgodnie ze standardem postępowania. Uzupełnienie węglowodanów może być wymagane dodatkowo do nawodnienia i dodatkowej szybkiej insuliny (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2).

U pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA leczenie dapagliflozyną powinno zostać natychmiast przerwane.

Ponowne rozpoczęcie leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wystąpiła DKA podczas leczenia inhibitorem SGLT2, nie jest zalecane, chyba że zidentyfikowano i usunięto inny wyraźny czynnik ją wywołujący.

Podczas leczenia dapagliflozyną

- Leczenie insuliną powinno być stale optymalizowane.
- W razie potrzeby, aby zapobiec hipoglikemii, należy ostrożnie zmniejszać dawkę insuliny, aby uniknąć ketozy i DKA (patrz punkt 4.2).
- W przypadku wyraźnego zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę należy rozważyć zaprzestanie stosowania dapagliflozyny.

Monitorowanie stężenia ciał ketonowych

Należy poinformować pacjenta, że powinien oznaczyć u siebie stężenie ciał ketonowych (w moczu lub we krwi), jeśli wystąpią u niego objawy podmiotowe lub przedmiotowe kwasicy ketonowej. Korzystniej jest wykonać oznaczenia ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Na początku leczenia dapagliflozyną, od jednego do dwóch tygodni należy regularnie kontrolować stężenie ciał ketonowych, następnie częstość wykonywania oznaczeń ciał ketonowych należy zindywidualizować, w zależności od trybu życia pacjenta i (lub) czynników ryzyka (patrz punkt 4.2). Stężenie ciał ketonowych należy oznaczyć również w sytuacjach, które mogą sprzyjać rozwojowi kwasicy ketonowej lub zwiększać jej ryzyko.

Pacjenci muszą być poinformowani o tym, jakie działania powinni podjąć w razie zwiększonego stężenia ciał ketonowych. Zalecane działania wymieniono w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

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

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem

krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Forxiga i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Zakażenia układu moczowego

Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. Ta grupa pacjentów może też przyjmować leki takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), które mogą wpływać na funkcjonowanie nerek. Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Niewydolność serca

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

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych z cukrzycą typu 2 z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Istotna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Badanie moczu

Wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę, ze względu na mechanizm działania tego leku.

Laktoza

Tabletki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

Dapagliflozyna może zwiększyć działanie moczopędne tiazydów i diuretyków pętlowych i może zwiększyć ryzyko odwodnienia i hipotensji (patrz punkt 4.4).

Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny

Insulina i substancje zwiększające jej wydzielanie, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z insuliną i substancjami zwiększającymi wydzielanie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2 może być konieczne zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.2 i 4.8)

U pacjentów z cukrzycą typu 1 i znanym ryzykiem częstej lub ciężkiej hipoglikemii może zajść konieczność zmniejszenia dawki insuliny w chwili rozpoczęcia leczenia dapagliflozyną, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii. W razie potrzeby, należy ostrożnie zmniejszać dawkę insuliny, aby uniknąć ketozy i kwasicy ketonowej (patrz punkt 4.2).

Interakcje farmakokinetyczne

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

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

Wpływ innych produktów leczniczych na dapagliflozynę

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie jest zmieniona przez metforminę, pioglitazon, sitagliptynę, glimepiryd, woglibozę, hydrochlorotiazyd, bumetanidynę, walsartan lub symwastatynę.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (induktor wielu transporterów i enzymów metabolizujących leki) obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się, aby stosowanie dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitem) miało znaczenie kliniczne.

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

Wpływ dapagliflozyny na inne produkty lecznicze

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki metforminy, pioglitazonu, sitagliptyny, glimepirydu, hydrochlorotiazynu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwzakrzepowego warfaryny, co zbadano za pomocą INR. Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce 20 mg i symwastatyny (substrat CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC aktywnej postaci symwastatyny (kwasu). Zwiększenie ekspozycji symwastatyny i aktywnej postaci symwastatyny (kwasu) nie jest rozpatrywane jako znaczące klinicznie.

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

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

Populacja pediatryczna

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie wśród dorosłych pacjentów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania dapagliflozyny u kobiet w ciąży. Badania na szczurach wykazały toksyczny wpływ na rozwijające się nerki w okresie odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi (patrz punkt 5.3). Dlatego też, nie należy stosować dapagliflozyny w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dapagliflozyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka kobiet. Dostępne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych na zwierzętach wykazały, że dapagliflozyna i jej metabolity przenikają do mleka, jak również, że wywiera wpływ na karmione potomstwo, związany z właściwościami farmakologicznymi substancji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować dapagliflozyny w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu dapagliflozyny na płodność u ludzi. Nie wykazano wpływu na płodność u samic i samców szczurów z zastosowaniem różnych badanych dawek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Forxiga nie ma lub może mieć nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Cukrzyca typu 2

W badaniach klinicznych z cukrzycą typu 2 ponad 15 000 pacjentów otrzymywało leczenie dapagliflozyną.

Pierwszą ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji przeprowadzono we wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 13 krótkotrwałych (maksymalnie 24 tygodniowych) badań klinicznych kontrolowanych placebo, z udziałem 2360 ochotników leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz 2295 otrzymujących placebo.

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną w cukrzycy typu 2 (badanie DECLARE, patrz punkt 5.1) 8 574 pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 8 569 pacjentów otrzymywało placebo; mediana czasu ekspozycji wyniosła 48 miesięcy. Łącznie ekspozycja na dapagliflozynę wyniosła 30 623 pacjento-lat.

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

Cukrzyca typu 1

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1, 548 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 5 mg w skojarzeniu z insuliną w dawce podlegającej dostosowaniu, a 532 pacjentów otrzymywało placebo w skojarzeniu z insuliną w dawce podlegającej dostosowaniu.

Profil bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1 był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2. U pacjentów z cukrzycą typu 1 cukrzycową kwasicę ketonową zgłaszano z częstością występowania „często”. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” i punkt 4.4.

Niewydolność serca

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF) 2 368 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 368 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 18 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z nich nie było zależne od dawki. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo^a i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Układy i narządy	Bardzo często	Często [*]	Niezbyt często ^{**}	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powięziona zakażenia narządów płciowych ^{*, b, c} zakażenia układu moczowego ^{*, b, d}	zakażenia grzybicze ^{**}		martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) ^{b, i}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) ^b	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 1) ^{b, i, k}	niedobór płynów ^{b, e} wzmożone pragnienie ^{**}	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2) ^{b, i, l}	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia ^{**} suchota ^{**} w ustach ^{**}		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka ^l			obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców [*]			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		dysuria wielomocz ^{*, f}	nykturia ^{**}		

<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			świąd sromu i pochwy** świąd narządów płciowych**		
<i>Badania diagnostyczne</i>		zwiększony hematokryt ^g obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego ^b dyslipidemia ^h	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego ^{**b} zwiększenie stężenia mocznika we krwi** zmniejszenie masy ciała**		

^a Tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkotrwałe) bez względu na ochronę glikemiczną.

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

^c Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądźci prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądźci prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądźci wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

^d Infekcja dróg moczowych dotyczy następujących określeń, wyszczególnionych według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.

^e Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie.

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

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

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

ⁱ Patrz punkt 4.4

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

^k Częstość występowania działania niepożądanego została stwierdzona na podstawie 2 badań kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1.

^l Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DECLARE). Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym.

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądźci prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% ochotników stosujących placebo. Większość

zakażeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

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

W badaniu DAPA-HF żaden pacjent nie zgłaszał ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących zakażeń narządów płciowych w grupie leczonej dapagliflozyną i jeden pacjent zgłaszał takie zdarzenia w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną było 7 (0,3%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażeń narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego pacjenta.

Martwicze zapalenie powięzi kroczka (zgorzel Fourniera)

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

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

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w badaniach klinicznych z cukrzycą.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna (< 5%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych zdarzenia ciężkiej hipoglikemii występowały niezbyt często, a częstość ta była porównywalna we wszystkich grupach leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodną sulfonilomocznika lub insulinę (patrz punkt 4.5).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glibepiryd, w tygodniach 24 i 48, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glibepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6,0% i odpowiednio 7,9%), niż w grupie pacjentów stosujących glibepiryd z placebo (2,1% i odpowiednio 2,1%).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, w 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia ciężkiej hipoglikemii odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. W 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii odpowiednio u 40,3% i 53,1% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 34,0% i 41,6% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

W badaniu, w którym stosowano dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika przez okres do 24 tygodni nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii. Lekką hipoglikemię stwierdzono u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika oraz u 3,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo łącznie z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika.

W badaniu DECLARE nie obserwowano zwiększonego ryzyka ciężkiej hipoglikemii pod wpływem leczenia dapagliflozyną w porównaniu

z placebo. Zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 58 (0,7%) pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz 83 (1,0%) pacjentów leczonych placebo.

W badaniu DAPA-HF zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłaszano u 4 (0,2%) pacjentów zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo i były one obserwowane wyłącznie u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Niedobór płynów

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u < 0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo (patrz punkt 4.4).

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

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 170 (7,2%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 153 (6,5%) w grupie otrzymującej placebo. Mniej pacjentów z ciężkimi objawami sugerującymi niedobór płynów było w grupie leczonej dapagliflozyną (23 [1,0%]) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (38 [1,6%]). Wyniki były podobne niezależnie od obecności cukrzycy przed rozpoczęciem badania i wyjściowej wartości eGFR.

Cukrzycowa kwasica ketonowa w cukrzycy typu 2

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

W badaniu DAPA-HF zdarzenia DKA zgłaszano u 3 pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupie leczonej dapagliflozyną i u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo.

Cukrzycowa kwasica ketonowa w cukrzycy typu 1

W dwóch badaniach klinicznych kontrolowanych placebo ze stosowaniem dapagliflozyny w cukrzycy typu 1 pacjentów prosiło o monitorowanie stężenia związków ketonowych we krwi w przypadku podejrzenia objawów DKA oraz zgłaszanie się po poradę/pomoc medyczną, jeśli odczyt stężenia związków ketonowych we krwi w samodzielnym pomiarze był $\geq 0,6$ mmol/l. W zbiorczych danych z 52 tygodni zdarzenia DKA zgłoszono u 22 (4,0%) pacjentów z grupy stosującej dapagliflozynę w dawce 5 mg i 6 (1,1%) pacjentów z grupy placebo, a odpowiadające im odsetki częstości występowania na 100 pacjento-lat wyniosły 4,62 dla dapagliflozyny w dawce 5 mg i 1,27 dla placebo. Zdarzenia DKA były równomiernie rozłożone w całym okresie badań klinicznych. Najczęstszymi czynnikami przyspieszającymi były nieodpowiednie dawki insuliny (pominięcie dawki insuliny lub awaria pompy insulinowej). 6 z 23 przypadków kwasicy ketonowej zaobserwowanych w grupie otrzymującej dapagliflozynę w dawce 5 mg wystąpiło u pacjentów ze stężeniem glukozy we krwi w zakresie euglikemicznym (<14 mmol/l, czyli 250 mg/dl).

Zakażenia układu moczowego

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

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

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami zakażeń układu moczowego wyniosła 14 (0,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 17 (0,7%) w grupie otrzymującej placebo. W każdej z grup – grupie leczonej dapagliflozyną i otrzymującej placebo – było 5 (0,2%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażenia układu moczowego.

Wzrost wartości kreatyniny

Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR ≥ 30 i < 60 ml/min/1,73 m² (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo).

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

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

W badaniu DAPA-HF wartość eGFR zmniejszyła się z czasem zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo. Początkowe zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło -4,3 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -1,1 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. Po 20 miesiącach zmiana eGFR względem wartości wyjściowych była podobna w grupach terapeutycznych: -5,3 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -4,5 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania** wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub nierównowagi elektrolitowej, jak również klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT. Częstość występowania hipoglikemii była taka sama, jak w grupie placebo. W badaniach klinicznych, w których stosowano dawki do 100 mg (10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) raz na dobę przez okres 2 tygodni u zdrowych ochotników i ochotników z cukrzycą typu 2, częstość występowania hipoglikemii była nieznacznie większa niż w grupie placebo i nie była zależna od dawki. Odsetek działań niepożądanych, w tym odwodnienie lub hipotensja, był taki sam jak w grupie stosującej placebo. Nie obserwowano również klinicznie znaczących, zależnych od dawki zmian w wynikach badań laboratoryjnych, w tym stężenie elektrolitów i biomarkerów czynności nerek.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe leczenie podtrzymujące zgodne ze stanem klinicznym pacjenta. Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), kod ATC: A10BK01

Mechanizm działania

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

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

Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).

SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest > 1400 razy bardziej

selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Wydalanie glukozy z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny skutkowało również osmozą diuretyczną i zwiększeniem objętości moczu u ochotników z cukrzycą typu 2. Zwiększenie objętości moczu u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg utrzymywało się do 12 tygodni, a objętość wynosiła w przybliżeniu 375 ml na dobę. Zwiększenie objętości moczu związane było z małym i przemijającym zwiększeniem wydalania sodu z moczem, które natomiast nie było związane ze zmianą stężenia jonów sodu w surowicy.

Również wydalanie kwasu moczowego z moczem uległo przemijającemu zwiększeniu (3-7 dni) i było związane z przedłużonym obniżeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy. W 24 tygodniu zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosiło od -48,3 do -18,3 mikromola na litr (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Cukrzyca typu 2

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

W czternastu podwójnie zaślepionych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Forxiga w odniesieniu do glikemii brało udział 7056 uczestników z cukrzycą typu 2; 4737 osób leczono dapagliflozyną. Dwanaście badań obejmowało czas leczenia wynoszący 24 tygodnie, 8 badań przedłużono o okres od 24 do 80 tygodni (całkowity czas trwania badania wynosił do 104 tygodni), jedno badanie obejmowało czas leczenia wynoszący 28 tygodni, a jedno badanie trwało 52 tygodnie i zostało przedłużone o 52 i 104 tygodnie (całkowity czas trwania badania to 208 tygodni). Średni czas trwania cukrzycy u ochotników wynosił od 1,4 do 16,9 lat. U 50% występowały łagodne zaburzenia czynności nerek, a u 11% umiarkowane. 51% uczestników to mężczyźni, 84% było rasy białej, 8% to Azjaci, 4% to przedstawiciele rasy czarnej, a 4% to przedstawiciele innych grup rasowych. U 81% uczestników indeks masy ciała (BMI) wynosił ≥ 27 . Ponadto, przeprowadzono dwa 12-tygodniowe badania z grupą kontrolną placebo u pacjentów z nieodpowiednio wyrównaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem.

Przeprowadzono badanie skutków leczenia na układ sercowo-naczyniowy (badanie DECLARE) z zastosowaniem dapagliflozyny w dawce 10 mg w por. z placebo, z udziałem 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 z ustalonym rozpoznaniem choroby sercowo-naczyniowej lub bez takiego rozpoznania, w celu oceny wpływu leczenia na zdarzenia sercowo-naczyniowe i zdarzenia dotyczące nerek.

Kontrola glikemiczna

Monoterapia

Aby ocenić bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Forxiga w monoterapii u pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 przeprowadzono podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne trwające 24 tygodnie (z dodatkowym okresem wydłużenia czasu trwania badania). Zastosowanie dapagliflozyny raz na dobę powodowało znaczące klinicznie ($p < 0,0001$) zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu do placebo (Tabela 3).

W wydłużonym okresie badania, zmniejszenie wartości HbA1c utrzymywało się przez okres do 102 tygodnia (-0,61% i -0,17% dostosowanych średnich odchyłeń od wartości wyjściowych odpowiednio dla dapagliflozyny w dawce 10 mg i placebo).

Tabela 3 Wyniki w 24 tygodniu (LOCF^a) kontrolowanego placebo badania klinicznego dotyczącego stosowania dapagliflozyny w monoterapii

	Monoterapia	
	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo
N ^b	70	75
Wartości wyjściowe (mediana) HbA1c (%)	8,01	7,79
Zmiany od wartości wyjściowych ^c	-0,89	-0,23
Odchylenia ze stosowania placebo lub metforminy samej ^c (95% CI)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Ochotnicy (%) osiągający: HbA1c < 7%		
Skorygowany dla wartości wyjściowych	50,8 [§]	31,6
Masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe (mediana)	94,13	88,77
Zmiany od wartości wyjściowych ^c	-3,16	-2,19
Odchylenia ze stosowania metforminy samej ^c (95% CI)	-0,97 (-2,20, -0,25)	

^a LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed podjęciem leczenia)

^b wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę produktu leczniczego w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym

^c średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych

*wartości p < 0,0001 vs. placebo

[§] nie oceniano statystycznego znaczenia jako wyniku badania sekwencyjnego drugorzędnych punktów końcowych.

Leczenie uzupełniające w terapii skojarzonej

W 52 tygodniowym aktywnie kontrolowanym badaniu równoważności (z przedłużeniem badania o 52 i 104 tygodnie), stosowanie produktu leczniczego Forxiga oceniano jako terapię dodaną do leczenia metforminą w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika (glipizyd) dodanym do terapii metforminą u pacjentów z niewłaściwą kontrolą glikemiczną (HbA1c > 6,5% i ≤ 10%). Wyniki wykazały jednakowe zmniejszenie wartości HbA1c od wartości wyjściowych do 52 tygodnia, w porównaniu z glipizydem, zatem równoważność została wykazana (Tabela 4). W 104 tygodniu, dostosowane średnie odchylenia od wartości wyjściowych HbA1c wynosiły -0,32% dla dapagliflozyny i -0,14% dla glipizydu. W 208 tygodniu, dostosowane średnie odchylenia od wartości wyjściowych HbA1c wynosiły -0,10% dla dapagliflozyny i 0,20% dla glipizydu. W 52, 104 i 208 tygodniu przynajmniej jeden przypadek hipoglikemii obserwowano u znacząco mniejszego odsetka ochotników w grupie leczonej dapagliflozyną (odpowiednio 3,5%, 4,3% i 5,0%) w porównaniu z grupą leczoną glipizydem (odpowiednio 40,8%, 47,0% i 50,0%). Odsetek pacjentów pozostałych w badaniu w tygodniu 104 i 208 wyniósł 56,2% i 39,7% w grupie przyjmującej dapagliflozynę i 50,0% oraz 34,6% w grupie przyjmującej glipizyd.

Tabela 4 Wyniki w 52 tygodniu (LOCF^a) aktywnie kontrolowanego badania porównującego dapagliflozynę do glipizydu w terapii dodanej do metforminy

Parametr	Dapagliflozyna + metformina	Glipizyd + metformina
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Wartości wyjściowe (mediana)	7,69	7,74
Zmiany od wartości wyjściowych ^c	-0,52	-0,52

Różnica względem stosowania glipizydu + metforminy ^c (95% CI)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe (mediana)	88,44	87,60
Zmiany od wartości wyjściowych ^c	-3,22	1,44
Różnica względem stosowania glipizydu + metforminy ^c (95% CI)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^a LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji

^b ochotnicy randomizowani i leczeni z wartościami wyjściowymi i przynajmniej jednym badaniem oceny skuteczności po rozpoczęciu leczenia

^c średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych

^d równoważność do glipizydu + metformina

*wartości $p < 0,0001$

Dapagliflozyna dodana do terapii metforminą, glimepirydem, metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika, sitagliptyną (z metforminą lub bez niej) lub insuliną powodowała statystycznie znaczące zmniejszenie wartości HbA1c po 24 tygodniach, w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$; Tabela 5, 6 oraz 7).

Zmniejszenie wartości HbA1c obserwowane w 24 tygodniu utrzymywało się w 2 badaniach dotyczących terapii dodanej (glimepiryd i insulina) w 48 tygodniu (glimepiryd) oraz do 104 tygodnia (insulina). W 48 tygodniu terapii w skojarzeniu z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), średnia skorygowana zmiana w stosunku do wartości wyjściowych dla 10 mg dapagliflozyny i placebo wynosiła odpowiednio -0,30% i 0,38%. W badaniu dotyczącym terapii dodanej do metforminy, zmniejszenie wartości HbA1c utrzymywało się do 102 tygodnia obserwacji (-0,78% i 0,02% skorygowanej średniej zmiany od wartości wyjściowych odpowiednio dla 10 mg i placebo). W 104 tygodniu terapii insuliną (z doustnym lekiem zmniejszającym stężenie glukozy lub bez niego), zmniejszenie wartości HbA1c wyniosło odpowiednio -0,71% i -0,06% dostosowanego średniego odchylenia od wartości wyjściowych dla 10 mg dapagliflozyny i placebo. W 48 i 104 tygodniu, dawka insuliny pozostawała stała, średnio 76 j.m./dobę, w porównaniu do wartości wyjściowych u pacjentów przyjmujących 10 mg dapagliflozyny. W grupie przyjmującej placebo zaobserwowano niewielki wzrost zapotrzebowania o 10,5 j.m./dobę i 18,3 j.m./dobę od wartości wyjściowej (średnia dobową dawką 84 i 92 j.m.) odpowiednio w tygodniu 48 i 104. Odsetek pacjentów pozostałych w badaniu w tygodniu 104 wyniósł 72,4% w grupie przyjmującej 10 mg dapagliflozyny i 54,8% w grupie przyjmującej placebo.

Tabela 5. Wyniki 24 tygodniowych (LOCF^a) kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy lub sitagliptyny (z metforminą lub bez niej)

	Terapia dodana			
	Metformina ¹		DPP-4 inhibitor (sitagliptyna ²) ± metformina ¹	
	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Wartości wyjściowe (mediana)	7,92	8,11	7,90	7,97
Zmiany od wartości wyjściowych ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Różnica względem stosowania placebo ^c (95% CI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
Ochotnicy (%) osiągnący:				

HbA1c < 7% Skorygowany dla wartości wyjściowych	40,6**	25,9		
Masa ciała (kg) Wartości wyjściowe (mediana)	86,28	87,74	91,02	89,23
Zmiany od wartości wyjściowych ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Różnica względem stosowania placebo ^c	-1,97*		-1,89*	
(95% CI)	(-2,63, -1,31)		(-2,37, -1,40)	

¹ Metformina \geq 1500 mg/dobę;

² sitagliptyna 100 mg/dobę

^a LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed podjęciem leczenia)

^b wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym

^c średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych

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

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

Tabela 6. Wyniki 24 tygodniowych kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej do pochodnej sulfonylomocznika (glimepirydu) lub metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika

	Terapia dodana			
	Pochodna sulfonylomocznika (glimepiryd ¹)		Pochodna sulfonylomocznika + metformina ²	
	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Wartość wyjściowa (średnia)	8,07	8,15	8,08	8,24
Zmiana względem wartości wyjściowej ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Różnica względem placebo ^c (95% CI)	(-0,86, -0,51)		(-0,89, -0,49)	
Odsetek ochotników osiągających: HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Skorygowany względem wartości wyjściowej	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Masa ciała (kg) (LOCF)^d				
Wartość wyjściowa (średnia)	80,56	80,94	88,57	90,07
Zmiana względem wartości wyjściowej ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Różnica względem placebo ^c (95% CI)	(-2,17, -0,92)		(-2,79, -1,35)	

¹Glimepiryd 4 mg/dobę; ²Metformina (w postaci o uwalnianiu natychmiastowym lub przedłużonym) ≥ 1500 mg/dobę plus maksymalna tolerowana dawka, która musiała wynosić co najmniej połowę maksymalnej dawki dozwolonej pochodnej sulfonylomocznika przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania.

^aPacjenci zrandomizowani i leczeni, u których wykonano pomiar wartości wyjściowych oraz co najmniej 1 pomiar skuteczności po pomiarze wyjściowym.

^bKolumny 1 i 2, wartości HbA1c analizowane przy użyciu metody LOCF (patrz przypis d poniżej); kolumny 3 i 4, wartości HbA1c analizowane przy użyciu metody longitudinal repeated measures analysis (LRM) (patrz przypis e poniżej)

^cWartości średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów skorygowanych względem wartości wyjściowych

^dLOCF: Metoda analizy z przeniesieniem naprzód wyniku ostatniej obserwacji (przed zastosowaniem doraźnego leku ratunkowego u pacjentów, u których go zastosowano) (ang. Last observation (prior to rescue for rescued subjects) carried forward)

^eLRM: Longitudinal repeated measures analysis = analiza obserwacyjnych pomiarów powtarzanych

*p < 0,0001 względem placebo z doustnym lekami przeciwhiperglykemicznymi

Tabela 7. Wyniki w 24 tygodniu (LOCF^a) kontrolowanego placebo badania klinicznego dotyczącego stosowania dapagliflozyny w połączeniu z insuliną (samą lub z innymi doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy)

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

^a LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed lub w momencie pierwszego dostosowywania dawki insuliny, jeśli konieczne)

^b wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym

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

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

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

¹ dostosowanie dawki insuliny (w tym krótko działająca, pośrednia i podstawowa insulina) było dozwolone tylko, jeśli ochotnicy spełnili określone wcześniej kryteria FPG.

² 50% ochotników stosowało insulinę w monoterapii jako terapii podstawowej; 50% stosowało 1 lub 2 doustne leki obniżające stężenie glukozy oprócz insuliny: z tej ostatniej grupy, 80% stosowało metforminę samą, 12% metforminę i pochodną sulfonylomocznika, a reszta inne leki doustne obniżające stężenie glukozy.

Skojarzenie z metforminą u pacjentów u których poprzednio nie stosowano farmakoterapii

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

Leczenie dapagliflozyną w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą (do 2000 mg na dobę) przyniosło znaczną poprawę wartości HbA1c w porównaniu do zastosowania pojedynczych substancji

(Tabela 8) i doprowadziło do większych redukcji stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) (w porównaniu do zastosowania pojedynczych substancji) i masy ciała (w porównaniu do metforminy).

Tabela 8. Wyniki 24 tygodniowego (LOCF^a) aktywnie kontrolowanego badania z zastosowaniem dapagliflozyny i metforminy w terapii skojarzonej u pacjentów nie stosujących poprzednio farmakoterapii

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

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

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

^c Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana względem wartości początkowych

*wartość p <0,0001.

Leczenie skojarzone z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu

W 28 tygodniowym podwójnie zaślepionym, aktywnie kontrolowanym badaniu porównano zastosowanie dapagliflozyny z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu (agonista receptora GLP-1) do zastosowania samej dapagliflozyny i samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u osób z niewłaściwą kontrolą glikemiczną podczas terapii metforminą (HbA1c \geq 8% i \leq 12%). We wszystkich grupach poddanych leczeniu zaobserwowano zmniejszenie stężenia HbA1c w porównaniu do wartości wyjściowej. Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało większą redukcję stężenia HbA1c od wartości wyjściowych w porównaniu z samą dapagliflozyną i samym eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu (Tabela 9).

Tabela 9. Wyniki 28-tygodniowego badania mającego na celu porównanie skutków dodania dapagliflozyny i eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do leczenia metforminą z dodaniem samej dapagliflozyny lub samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do leczenia metforminą (analiza zgodna z intencją leczenia)

	Dapagliflozyna 10 mg QD +	Dapagliflozyna 10 mg QD +	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW +
Parametr	eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW	placebo QW	placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	9,29	9,25	9,26
Zmiany od wartości wyjściowych ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym produktem leczniczym		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)

(95% CI)			
Uczestnicy (%) osiagajacy:			
HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Masa ciała (kg)			
Wartości wyjściowe (średnia)	92,13	90,87	89,12
Zmiany od wartości wyjściowych ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym produktem leczniczym		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)
(95% CI)			

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

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

*p < 0.001, **p < 0.01.

Wartości p są wszystkimi wartościami p skorygowanymi względem wielokrotnych porównań.

Analiza nie obejmuje pomiarów po zastosowaniu doraźnej terapii ratunkowej i po przedwczesnym przerwaniu leczenia badanym produktem leczniczym.

Stężenie glukozy na czczo

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w monoterapii lub jako terapia dodana do metforminy, glimepirydu, metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, sitagliptyny (z metforminą lub bez niej) lub insuliny powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie FPG (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) w porównaniu do placebo (-0,33 do 0,21 mmol/l [-6,0 do 3,8 mg/dl]). Efekt taki wystąpił już w 1 tygodniu terapii i utrzymywał się w przedłużonym badaniu do 104 tygodnia.

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

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

Stężenie glukozy po posiłku

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny jako terapii dodanej do glimepirydu powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie stężenia glukozy w ciągu 2 godzin po posiłku w 24 tygodniu. Efekt taki utrzymywał się do 48 tygodnia.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej) w 24 tygodniu doprowadziło do obniżenia stężenia glukozy w 2 godzinie testu doustnego obciążenia glukozą co utrzymywało się do 48. tygodnia.

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

Masa ciała

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą, glimepirydem, metforminą z pochodną sulfonylomocznika, sitagliptyną (z metforminą lub bez niej) lub insuliną powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie masy ciała w 24 tygodniu ($p < 0,0001$, Tabela 5 i 6). Działanie to utrzymywało się w długotrwałych badaniach. Po 48 tygodniach różnica w stosowaniu dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej) w porównaniu do placebo wyniosła -2,22 kg. W 102 tygodniu, między terapią dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z placebo, lub w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z placebo różnica wyniosła odpowiednio -2,14 i -2,88 kg mc.

Dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą w aktywnie kontrolowanym badaniu równoważności, spowodowała statystycznie znaczące zmniejszenie masy ciała, w porównaniu z glipizydem, o -4,65 kg po 52 tygodniach ($p < 0,0001$, Tabela 4), które utrzymało się do 104 oraz 208 tygodnia (odpowiednio -5,06 kg i -4,38 kg).

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję masy ciała w porównaniu do każdego produktu leczniczego stosowanego osobno (Tabela 9).

W 24 tygodniowym badaniu na 182 ochotnikach z cukrzycą zastosowano badanie DXA (dual energy X-ray absorptiometry), aby ocenić skład ciała, i wykazano znaczące zmniejszenie w przypadku stosowania dapagliflozyny w dawce 10 mg w połączeniu z metforminą w porównaniu z placebo plus metformina, w zakresie masy ciała i masie tkanki tłuszczowej zmierzonej za pomocą DXA niż w przypadku tkanki chudej lub utraty płynów. Stosowanie leku Forxiga w połączeniu z metforminą powodowało znacznie większe zmniejszenie trzewnej tkanki tłuszczowej w porównaniu ze stosowaniem placebo i metforminy, co wykazano w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego.

Ciśnienie krwi

Wstępnie zdefiniowana sumaryczna analiza 13 badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazała, że stosowanie 10 mg dapagliflozyny powodowało zmianę ciśnienia skurczowego od wartości wyjściowych o -3,7 mmHg i rozkurczowego o -1,8 mmHg w porównaniu z odpowiednio -0,5 mmHg i -0,5 mmHg w przypadku placebo w 24 tygodniu. Podobną redukcję obserwowano po 104 tygodniach.

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

W dwóch 12-tygodniowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo obejmujących łącznie 1062 pacjentów z nieodpowiednio wyrównaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem (pomimo uprzednio stosowanych stałych dawek inhibitorów enzymu konwertującego lub sartanów) byli leczeni dapagliflozyną w dawce 10 mg lub placebo. W obydwu badaniach, po 12 tygodniach, dapagliflozyna w dawce 10 mg w dołączeniu do dotychczas stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego, prowadziła do poprawy HbA1c i obniżyła odpowiednio skorygowane o placebo skurczowe ciśnienie tętnicze średnio o 3,1 i 4,3 mmHg

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

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

Skuteczność dapagliflozyny oceniano w specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i $eGFR \geq 45$ do < 60 ml/min/1,73 m², u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii

w wyniku standardowego postępowania. Leczenie dapagliflozyną spowodowało zmniejszenie stężenia HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 10).

Tabela 10. Wyniki uzyskane po 24 tygodniach w badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą i eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m²

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

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

^b Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości początkowej

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

* p<0,001

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

W wybiórczej analizie osobników z wartością wyjściową HbA1c $\geq 9,0\%$ stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg, stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie HbA1c w 24 tygodniu leczenia w monoterapii (skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: -2,04% dla dapagliflozyny w dawce 10 mg i 0,19% dla placebo) jak również w leczeniu skojarzonym z metforminą (skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: -1,32% dla dapagliflozyny z metforminą i -0,53% dla metforminy z placebo).

Wyniki leczenia w układzie sercowo-naczyniowym i nerkach

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

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

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

Przed rozpoczęciem leczenia u 10,0% pacjentów występowała niewydolność serca w wywiadzie. Średnia wartość eGFR wyniosła 85,2 ml/min/1,73 m², u 7,4% pacjentów eGFR wyniósł

< 60 ml/min/1,73 m², a u 30,3% pacjentów występowała mikro- lub makroalbuminuria (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu [UACR] odpowiednio ≥ 30 do ≤ 300 mg/g lub > 300 mg/g).

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

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

Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane

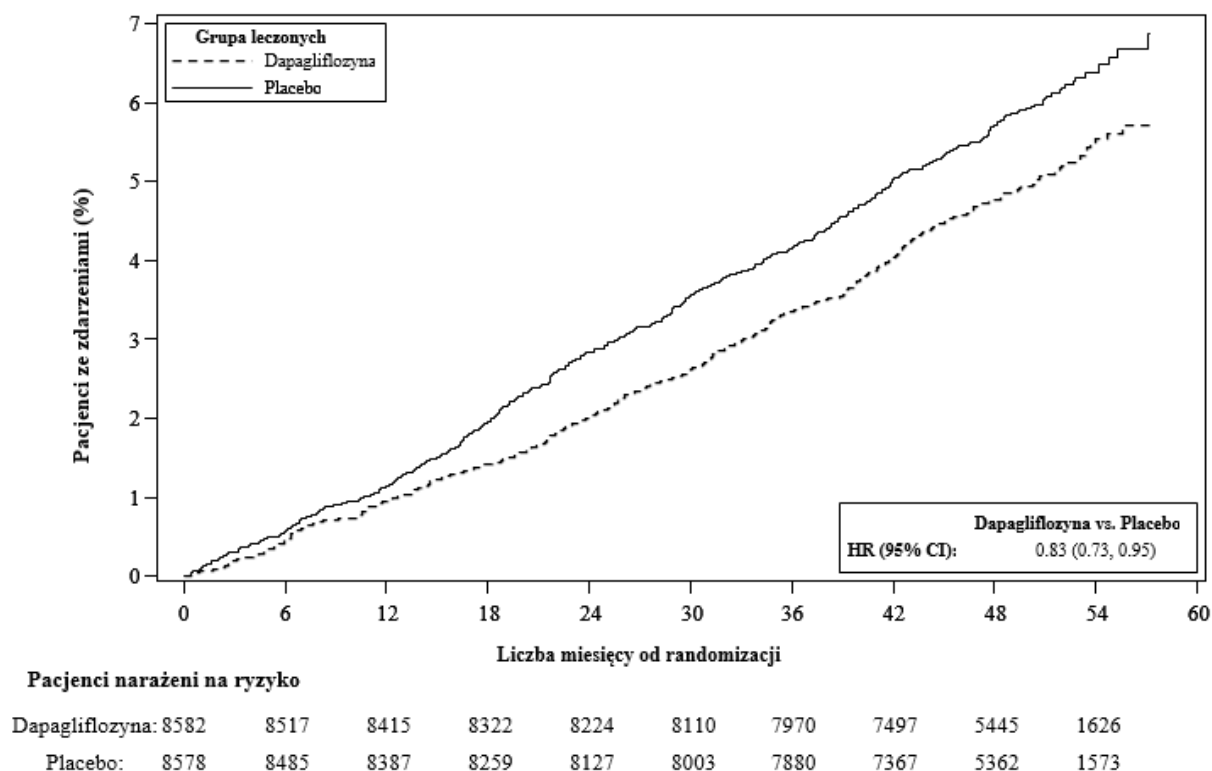
Dapagliflozyna w dawce 10 mg była nie gorsza od placebo w odniesieniu do złożonego punktu końcowego w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwienne (p < 0,001 w teście jednostronnym).

Niewydolność serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

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

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

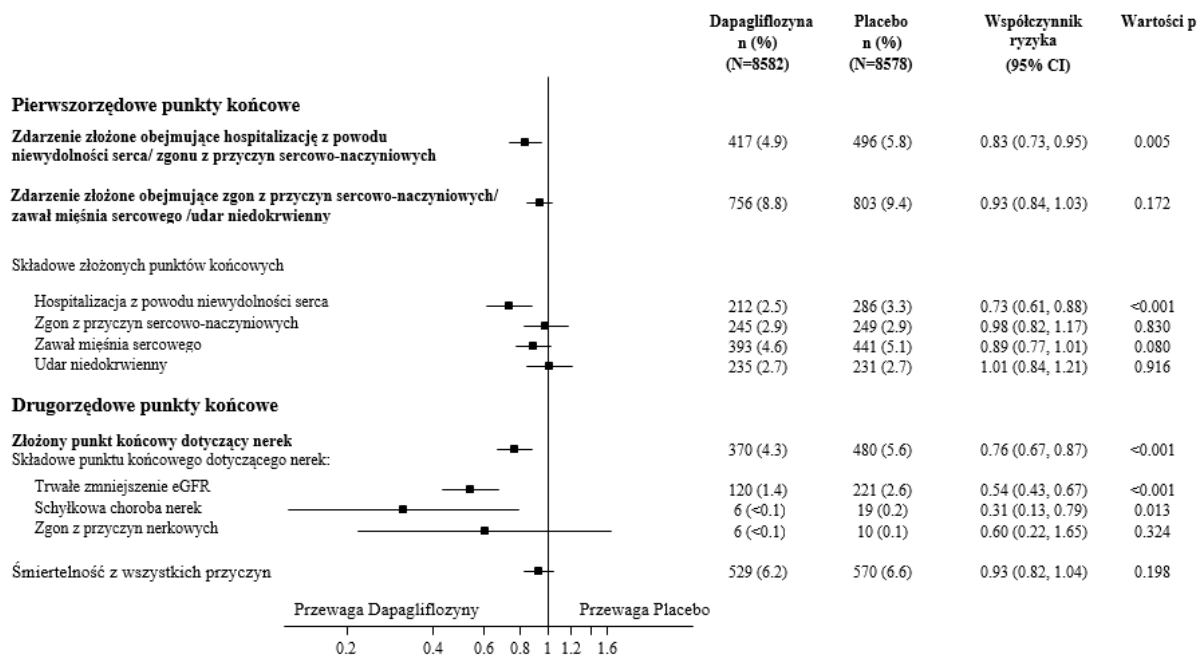
Rycina 1: Czas do pierwszego wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych



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

Wyniki dotyczące pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono na Rycinie 2. Nie wykazano przewagi dapagliflozyny w porównaniu z placebo w przypadku MACE ($p = 0,172$). Złożony punkt końcowy dotyczący nerek i śmiertelność z wszystkich przyczyn nie były zatem testowane w ramach procedury badań potwierdzających.

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



Złożony punkt końcowy dotyczący nerek definiowano jako: utrzymujące się, potwierdzone $\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do eGFR <60 ml/min/1,73 m² i (lub) schyłkowa choroba nerek (dializa ≥ 90 dni lub transplantacja nerki, utrzymująca się potwierdzona wartość eGFR <15 ml/min/1,73 m²) i (lub) zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych. Wartości p w teście dwustronnym. Wartości p w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych i dla poszczególnych składowych p są wartościami nominalnymi. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia był analizowany za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Liczba pierwszych zdarzeń dla poszczególnych składowych to faktyczna liczba pierwszych zdarzeń dla każdej składowej i nie sumuje się ona z liczbą zdarzeń dotyczących złożonego punktu końcowego. CI=przedział ufności.

Nefropatia

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

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

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

Cukrzyca typu 1

Dapagliflozyna w leczeniu wspomagającym do insuliny podawanej w dawce podlegającej dostosowaniu była oceniana w dwóch 24-tygodniowych, randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z 28-tygodniowym badaniem przedłużonym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 i nieodpowiednią kontrolą glikemii (definiowaną jako HbA1c \geq 7,5%) podczas leczenia samą insuliną. Po 8-tygodniowym okresie wprowadzającym w celu optymalizacji leczenia cukrzycy u każdego pacjenta (kontrola glikemii, w tym hiperglikemii i hipoglikemii, dieta i ćwiczenia fizyczne), łącznie 1 646 pacjentów z HbA1c \geq 7,5% i \leq 10,5% zostało losowo przydzielonych do leczenia dapagliflozyną w dawce 5 mg podawaną raz na dobę, dapagliflozyną w dawce 10 mg podawaną raz na dobę lub placebo podawanym raz na dobę. Przez cały czas trwania badania dawkę insuliny dostosowywano, jeśli uznano to za właściwe.

Kontrola glikemii

W tygodniu 24 leczenie dapagliflozyną w dawce raz na dobę spowodowało statystycznie znamienne i klinicznie istotną poprawę HbA1c w porównaniu z placebo (Tabela 11). Ten wynik był spójny we wszystkich podgrupach. W tygodniu 52. skorygowane średnie zmiany względem wartości początkowych HbA1c w porównaniu z placebo wyniosły -0,33% i -0,20% u pacjentów leczonych dapagliflozyną w dawce 5 mg odpowiednio w dwóch badaniach. Leczenie dapagliflozyną nie wiązało się ze zwiększeniem odsetka pacjentów ze zdarzeniami hipoglikemii w porównaniu z placebo. Liczba pacjentów z ciężką hipoglikemią była zrównoważona pomiędzy grupami terapeutycznymi (6,9% i 7,5% w tygodniu 24 odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę w dawce 5 mg i placebo).

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali \geq 0,5% zmniejszenie HbA1c bez ciężkiej hipoglikemii był znamienne większy u pacjentów leczonych dapagliflozyną w porównaniu z placebo (Tabela 11).

Tabela 11. Wyniki w tygodniu 24 dwóch badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem dapagliflozyny w leczeniu wspomagającym do insuliny u osób dorosłych z cukrzycą typu 1

Parametr skuteczności	Badanie MB102229		Badanie MB102230	
	Dapagliflozyna 5 mg + insulina	Placebo + insulina	Dapagliflozyna 5 mg + insulina	Placebo + insulina
	N=259	N=260	N=271	N=272
HbA1c (%)				
Wartość początkowa (średnia)	8,52	8,50	8,45	8,40
Zmiana względem wartości początkowej	-0,45	-0,03	-0,34	0,03
Różnica względem placebo	-0,42*		-0,37*	
95% CI	(-0,56, -0,28)		(-0,49, -0,26)	
Pacjenci (%), którzy osiągnęli \geq0,5% zmniejszenie HbA1c bez ciężkiej hipoglikemii	49,6*	25,3	39,5*	20,1
Masa ciała (kg)				
Wartość początkowa (średnia)	81,67	84,42	79,22	79,03
Zmiana względem wartości początkowej	-2,84	0,15	-2,50	0,06
Różnica względem placebo	-2,96*		-2,56*	
95% CI	(-3,63, -2,28)		(-3,12, -2,00)	

* p < 0,0001 w porównaniu z placebo

Zmienność stężenia glukozy we krwi

Skorygowane średnie zmiany w średniej amplitudzie wahań stężenia glukozy wśród pacjentów otrzymujących dapagliflozynę w dawce 5 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo po 24 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego wynosiły -0,96 mmol/l (-17,30 mg/dl) i -0,55 mmol/L (-9,85 mg/dl) odpowiednio w obu badaniach ($p < 0,0001$).

W tygodniu 24 wykazano statystycznie istotne zwiększenie odsetka odczytów stężenia glukozy mieszczących się w zakresie $od > 3,9$ mmol/l do ≤ 10 mmol/l (> 70 mg/dl do ≤ 180 mg/dl) dla dapagliflozyny w dawce 5 mg, które w porównaniu z placebo wyniosły +9,11% i +9,02% odpowiednio dla dwóch badań. Zwiększeniu temu nie towarzyszyło zwiększenie odsetka 24-godzinnych odczytów stężenia glukozy $< 3,9$ mmol/l (70 mg/dl).

Dawka insuliny

Istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) różnice w procentowej redukcji całkowitej dawki insuliny w stosunku do stanu wyjściowego wśród pacjentów otrzymujących dapagliflozynę w dawce 5 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo po 24 tygodniach wynosiły -8,80% i -10,78% odpowiednio w obu badaniach.

Masa ciała

Wykazano istotne statystycznie zmniejszenia masy ciała podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo (Tabela 11). U pacjentów leczonych dapagliflozyną dochodziło do ciągłej redukcji masy ciała w okresie 24 tygodni. W tygodniu 52 skorygowane średnie zmiany masy ciała w stosunku do stanu wyjściowego wśród pacjentów otrzymujących dapagliflozynę w dawce 5 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo wynosiły odpowiednio -2,56 kg i -3,50 kg w obu badaniach.

Niewydolność serca

Badanie „Dapagliflozyna i zapobieganie niepożądanym skutkom w niewydolności serca” (ang. Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure, DAPA-HF) było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów z niewydolnością serca (klasy funkcjonalnej II-IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego [NYHA]) ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF] $\leq 40\%$), prowadzonym w celu określenia wpływu dapagliflozyny po dodaniu jej do standardowego leczenia podstawowego, na częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i pogorszenia niewydolności serca w porównaniu z placebo.

Spośród 4 744 pacjentów 2 373 zostało losowo przydzielonych do grupy leczenia dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 371 do grupy placebo, a następnie pacjentów poddano obserwacji przez medianę 18 miesięcy. Średni wiek populacji badania wyniósł 66 lat, 77% pacjentów stanowili mężczyźni.

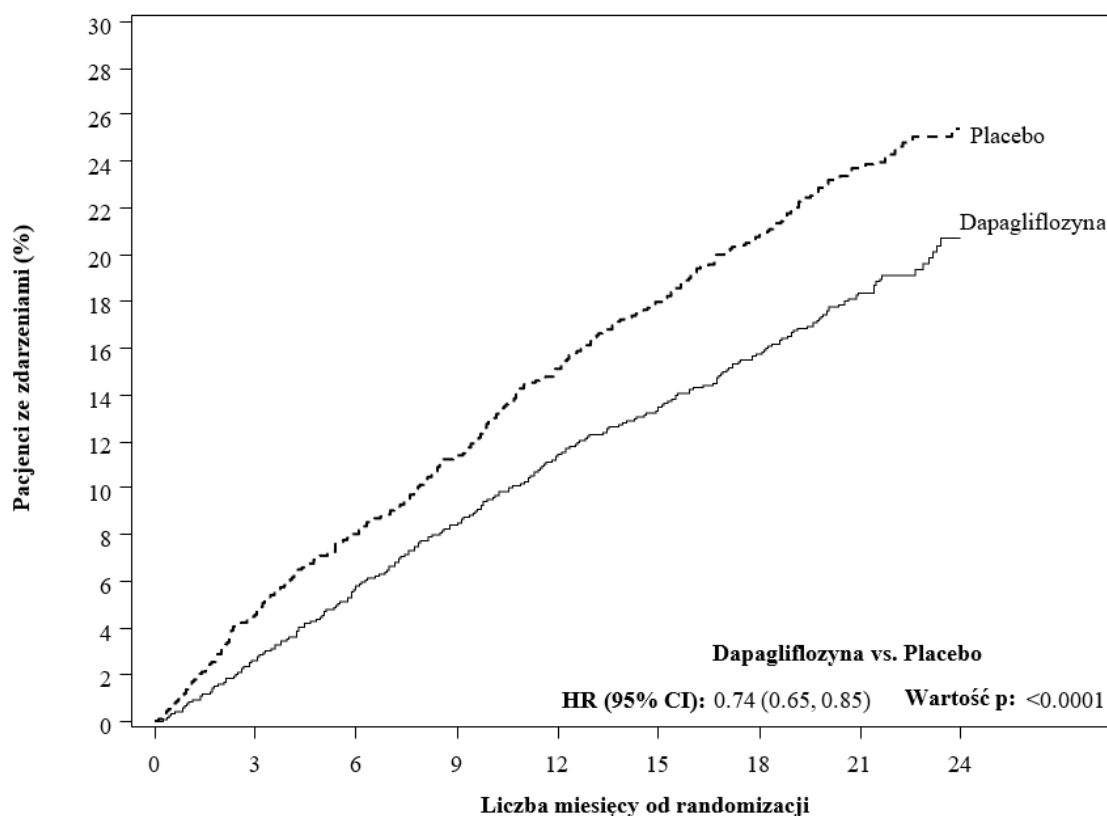
W chwili rozpoczęcia badania 67,5% pacjentów zostało zakwalifikowanych do klasy II według NYHA, 31,6% do klasy III, a 0,9% do klasy IV; mediana LVEF wyniosła 32%, 56% przypadków to niedokrwienność serca, 36% nie było przypadkami niedokrwiennej niewydolności serca, a 8% stanowiły przypadki o nieznanym etiologii. W każdej grupie terapeutycznej u 42% pacjentów w wywiadzie występowała cukrzyca typu 2, a dodatkowe 3% pacjentów z każdej grupy sklasyfikowano jako osoby z cukrzycą typu 2 na podstawie $HbA1c \geq 6,5\%$ zarówno w chwili włączania do badania, jak i podczas randomizacji. Pacjenci otrzymywali standardowe leczenie; 94% pacjentów leczono ACE-I, ARB lub antagonistą receptora dla angiotensyny i inhibitora neprylizyny (ARNI, 11%), 96% pacjentów było leczonych beta-adrenolitykiem, 71% - antagonistą receptora mineralokortykosteroidowego (MRA), 93% - lekiem moczopędnym, a 26% miało wszczepiony implant.

Do badania włączono pacjentów z $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² w chwili włączenia. Średnia wartość $eGFR$ wyniosła 66 ml/min/1,73 m², u 41% pacjentów wartość $eGFR$ wyniosła < 60 ml/min/1,73 m², a u 15% $eGFR$ wyniosło < 45 ml/min/1,73 m².

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i pogorszenie niewydolności serca

Dapagliflozyna miała przewagę nad placebo w zapobieganiu pierwszorzędownemu złożonemu punktowi końcowemu, czyli zgonowi z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub pilnej wizycie z powodu niewydolności serca (HR 0,74 [95% CI 0,65; 0,85], $p < 0,0001$). Działanie to obserwowano na wczesnym etapie leczenia i utrzymywało się ono przez cały czas trwania badania (Rycina 3).

Rycina 3: Czas do pierwszego wystąpienia złożonego punktu końcowego czyli zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca



Pacjenci narażeni na ryzyko

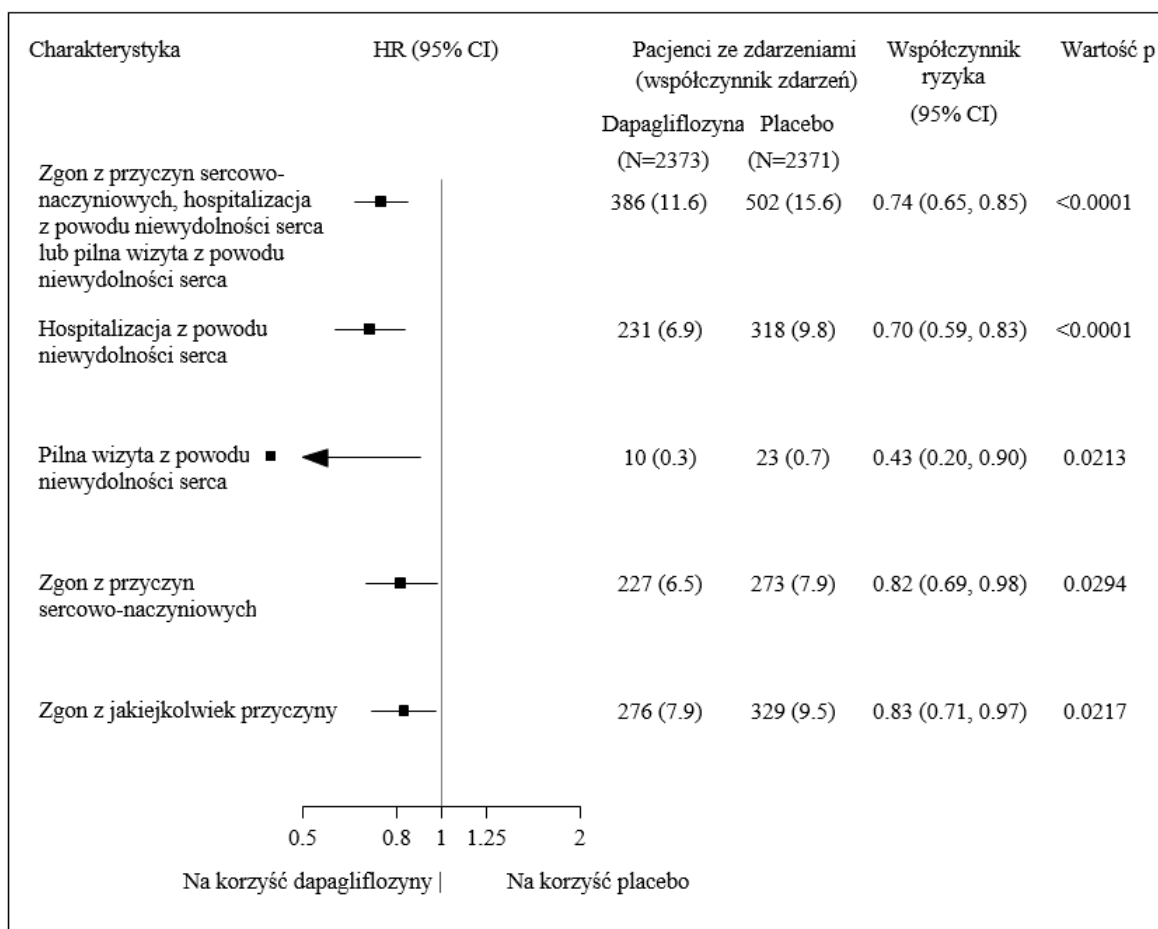
Dapagliflozyna:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Pilną wizytę z powodu niewydolności serca definiowano jako pilną, nieplanowaną ocenę przeprowadzaną przez lekarza, np. na Izbie Przyjęć oraz wymagającą zastosowania leczenia z powodu pogorszenia niewydolności serca (innego niż tylko zwiększenia dawki doustnych leków moczopędnych).

Pacjenci podlegający ryzyku to liczba pacjentów z ryzykiem na początku okresu.

Każda z trzech składowych złożonego pierwszorzędownego punktu końcowego indywidualnie przyczyniała się do wpływu, jaki wywierało leczenie (Rycina 4). Odnotowano niewiele pilnych wizyt z powodu niewydolności serca.

Rycina 4 Wpływ leczenia w odniesieniu do pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, jego składowych i śmiertelności z dowolnej przyczyny



Pilną wizytę z powodu niewydolności serca definiowano jako pilną, nieplanowaną ocenę dokonywaną przez lekarza, np. na Izbie Przyjęć oraz wymagającą zastosowania leczenia z powodu pogorszenia niewydolności serca (innego niż tylko zwiększenia dawki doustnych leków moczopędnych).

Liczba pierwszych zdarzeń poszczególnych składowych to rzeczywista liczba pierwszych zdarzeń dla każdej składowej i nie sumuje się ona z liczbą zdarzeń w złożonym punkcie końcowym.

Odsetki zdarzeń przedstawiono jako liczbę pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjento-lat okresu obserwacji.

Wartości p dla poszczególnych składowych i śmiertelności z dowolnej przyczyny są wartościami nominalnymi.

Dapagliflozyna zmniejszyła także całkowitą liczbę zdarzeń hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszej i związanej z nawrotem) oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych; odnotowano 567 zdarzeń w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z 742 zdarzeniami w grupie placebo (stosunek częstości 0,75 [95% CI 0,65; 0,88]; p=0,0002).

Korzyści z leczenia dapagliflozyną obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca, zarówno z cukrzycą typu 2, jak i bez cukrzycy. Dapagliflozyna zmniejszyła częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, czyli zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i pogorszenia niewydolności serca, przy HR = 0,75 (95% CI 0,63; 0,90) u pacjentów z cukrzycą i HR = 0,73 (95% CI 0,60; 0,88) u pacjentów bez cukrzycy.

Korzyści z leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego były także spójne w innych kluczowych podgrupach, w tym podgrupach wyodrębnionych ze względu na jednocześnie stosowane leki w niewydolności serca, czynność nerek (eGFR), wiek, płeć i region.

Wyniki zgłaszane przez pacjentów – objawy niewydolności serca

Wpływ leczenia dapagliflozyną na objawy niewydolności serca oceniano za pomocą całkowitego wyniku punktowego dotyczącego objawów w kwestionariuszu oceny kardiomiopatii Kansas City (ang. Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ-TSS), który

ilościowo określa częstotliwość i nasilenie objawów niewydolności serca, w tym uczucia zmęczenia, obrzęków obwodowych, duszności i duszności w pozycji leżącej. Wynik waha się od 0 do 100, przy czym większe wartości odpowiadają lepszemu stanowi zdrowia.

Leczenie dapagliflozyną spowodowało statystycznie znamienne i klinicznie znaczącą korzyść względem placebo w odniesieniu do objawów niewydolności serca, mierzoną zmianą w KCCQ-TSS od wartości początkowych do miesiąca 8 (współczynnik zwycięstw 1,18 [95% CI 1,11; 1,26]; $p < 0,0001$). Na uzyskane wyniki wpłynęła zarówno częstotliwość objawów, jak i obciążenie objawami. Korzyści obserwowano zarówno w odniesieniu do poprawy objawów niewydolności serca, jak i zapobieganiu pogorszenia niewydolności serca.

W analizach pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie odsetek pacjentów z klinicznie znaczącą poprawą wyniku KCCQ-TSS od wartości początkowej do miesiąca 8., definiowaną jako poprawa o co najmniej 5 punktów, był większy w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z placebo. Odsetek pacjentów z klinicznie znaczącym pogorszeniem, definiowanym jako pogorszenie o co najmniej 5 punktów, był mniejszy w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z placebo. Korzyści obserwowane z leczenia dapagliflozyną utrzymywały się po zastosowaniu bardziej zachowawczych punktów odcięcia w celu uzyskania większej klinicznie znaczącej zmiany (Tabela 12).

Tabela 12 Liczba i odsetek pacjentów z klinicznie znaczącą poprawą i pogorszeniem wyniku kwestionariusza KCCQ-TSS po 8 miesiącach

Zmiana po 8 miesiącach względem wartości początkowych:	Dapagliflozyn	Placebo		
	a 10 mg n ^a =2086	n ^a =2062		
<i>Poprawa</i>	n (%) z poprawą ^b	n (%) z poprawą ^b	Iloraz szans ^c (95% CI)	Wartość p ^f
≥ 5 punktów	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 punktów	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 punktów	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
<i>Pogorszenie</i>	n (%) z pogorszeniem ^d	n (%) z pogorszeniem ^d	Iloraz szans ^e (95% CI)	Wartość p ^f
≥ 5 punktów	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001
≥ 10 punktów	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001

^a Liczba pacjentów z zaobserwowanym KCCQ-TSS lub pacjentów, którzy zmarli przed upływem 8 miesięcy.

^b Liczba pacjentów z zaobserwowaną poprawą wynoszącą co najmniej 5, 10 lub 15 punktów względem wartości początkowej. Pacjenci, którzy zmarli przed danym punktem czasowym liczą się jako pacjenci z brakiem poprawy.

^c W przypadku poprawy iloraz szans > 1 przemawia na korzyść dapagliflozyny 10 mg.

^d Liczba pacjentów z zaobserwowanym pogorszeniem o co najmniej 5 lub 10 punktów względem wartości początkowych. Pacjenci, którzy zmarli przed danym punktem czasowym liczą się jako pacjenci z pogorszeniem.

^e W przypadku pogorszenia iloraz szans < 1 przemawia na korzyść dapagliflozyny 10 mg.

^f Wartości p są wartościami nominalnymi.

Nefropatia

Odnotowano małą liczbę zdarzeń złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek (potwierdzone, utrzymujące się zmniejszenie eGFR o $\geq 50\%$, ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych); częstość ich występowania wyniosła 1,2% w grupie leczonej dapagliflozyną i 1,6% w grupie otrzymującej placebo.

Dzieci

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączenia wyników badań dotyczących stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 i cukrzycy typu 1 przeprowadzonych w jednej lub kilku podgrupach dzieci (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania leku u dzieci).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dapagliflozyny we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dapagliflozyna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie (C_{max}) dapagliflozyny osiągnięte jest zwykle w ciągu 2 godzin po podaniu na czczo. Geometryczne średnie wartości C_{max} i AUC_{τ} dapagliflozyny w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek 10 mg raz na dobę wynosiły odpowiednio 158 ng/ml i 628 ng h/ml. Całkowita biodostępność po doustnym zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg wynosi 78%. Zastosowanie dapagliflozyny wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem powoduje zmniejszenie wartości C_{max} o 50% i wydłużenie T_{max} o około 1 godzinę, ale nie zmienia wartości AUC w porównaniu z wynikami otrzymanymi po zastosowaniu leku na czczo. Zmiany te nie są rozważane jako klinicznie znaczące. Dlatego też, produkt leczniczy Forxiga może być stosowany zarówno w trakcie jak i między posiłkami.

Dystrybucja

Dapagliflozyna w około 91% wiąże się z białkami osocza. Wiązanie się dapagliflozyny z białkiem nie jest zaburzane przez różne współistniejące schorzenia (np. niewydolność nerek lub wątroby). Średnia objętość dystrybucji dapagliflozyny w stanie stacjonarnym wynosi 118 litrów.

Metabolizm

Dapagliflozyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do uzyskania dapagliflozyny 3-O-glukuronidu, który jest nieaktywnym metabolitem. Dapagliflozyny 3-O-glukuronid lub inne metabolity nie biorą udziału w obniżaniu stężenia glukozy. Formowanie dapagliflozyny 3-O-glukuronidu odbywa się za pomocą UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie dla drogi wydalania.

Eliminacja

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

Liniowość

Ekspozycja dapagliflozyny rośnie proporcjonalnie do zwiększania jej dawki w zakresie od 0,1 do 500 mg, a jej farmakokinetyka pozostaje bez zmian po powtórnych zastosowaniach dobowych dawek do 24 tygodni.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Średnia ekspozycja układowa dapagliflozyny w stanie stacjonarnym (20 mg raz na dobę przez 7 dni) u ochotników z cukrzycą typu 2 i łagodną, umiarkowaną lub ostrą niewydolnością nerek była o 32%, 60% i 87% większa niż w przypadku osób z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek. W stanie stacjonarnym, dobowe wydalanie glukozy z moczem było wysoce zależne od czynności nerek, a wydalanie glukozy z moczem u pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtowało się następująco: 85 g/dobę u ochotników z prawidłową czynnością nerek, 52 g/dobę w przypadku łagodnej niewydolności nerek, 18 g/dobę u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek i 11 g/dobę w przypadku ciężkiej niewydolności nerek. Nie jest znany wpływ hemodializy na ekspozycję dapagliflozyny.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi (klasa A i B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości C_{max} i AUC były odpowiednio o 12% i 36% większe niż u ochotników z grupy kontrolnej. Różnice te nie są rozważane jako klinicznie znaczące. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) średnie wartości C_{max} i AUC były większe o 40% i 67% od wartości obserwowanych w grupie kontrolnej.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie stwierdzano klinicznie znaczącego zwiększenia ekspozycji biorąc pod uwagę tylko wiek u ochotników do 70 lat. Jednakże, należy oczekiwać zwiększonej ekspozycji ze względu na pogorszoną czynność nerek związaną z wiekiem. Brak jest wystarczających danych, aby określić stopień ekspozycji na działanie leku u pacjentów powyżej 70 lat.

Dzieci

Nie prowadzono badań dotyczących farmakokinetyki u dzieci.

Płeć

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

Rasa

Brak jest klinicznie znaczących różnic w ekspozycji układowej pomiędzy rasą białą, czarną lub azjatycką.

Masa ciała

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologii, toksyczności po zastosowaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podczas dwuletnich badań nad rakotwórczością, nie stwierdzono aby dapagliflozyna, w dawkach stosowanych w tych badaniach, powodowała powstawanie guzów u myszy czy szczurów.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

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

W badaniu toksyczności u młodych, w którym dapagliflozynę podawano bezpośrednio młodym szczurom w 21 do 90 doby po urodzeniu, obserwowano przypadki rozszerzania miedniczek

i kanalików nerkowych po zastosowaniu wszystkich dawek; ekspozycja u młodocianych przy najmniejszej zastosowanej dawce była 15-krotnie większa niż przy maksymalnej dawce zalecanej u ludzi. Zjawiska te związane były z zależnym od dawki zwiększeniem masy nerek i makroskopowym rozrostem nerek obserwowanym po zastosowaniu wszystkich dawek. Rozszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych obserwowane u młodocianych zwierząt nie uległy w pełni odwróceniu w ciągu około 1 miesiąca okresu zdrowienia.

W oddzielnym badaniu dotyczącym rozwoju przed i poporodowego, szczury matki otrzymywały lek od 6 dnia ciąży do 21 dnia po porodzie, a młode osobniki były pośrednio narażone na działanie leku *in utero* i podczas karmienia. (Prowadzono dodatkowe badania, aby ocenić ekspozycję dapagliflozyny w mleku i u szczeniąt.) Zwiększoną częstość występowania lub nasilenie rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych obserwowano u dorosłego potomstwa leczonych matek, ale tylko przy zastosowaniu największych badanych dawek (ekspozycje dapagliflozyny u matki i młodocianego osobnika były odpowiednio 1415-krotnością i 137-krotnością wartości obserwowanych u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Dodatkowa toksyczność rozwojowa związana jest z zależną od dawki redukcją masy ciała młodocianych i obserwowana jest jedynie po zastosowaniu dawek ≥ 15 mg/kg/dzień (związane z ekspozycją u młodocianych będącą ≥ 29 -krotnością wartości u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Toksyczność macierzyńska była widoczna tylko przy zastosowaniu najwyższych badanych dawek i ograniczona do przemijającego zmniejszenia masy ciała i konsumpcji pożywienia. Dawka, która nie powoduje uszkodzenia (NOAEL) dla toksyczności rozwojowej, najmniejsza badana dawka, związana jest z wielokrotną macierzyńską ekspozycją układową, która w przybliżeniu jest 19-krotnością wartości występującej u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki.

W dodatkowych badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików, dapagliflozynę podawano w odstępach zbieżnych z podstawowymi okresami organogenezy u każdego z gatunków. U królików nie obserwowano toksyczności macierzyńskiej ani rozwojowej po zastosowaniu żadnej badanej dawki; największej badanej dawce towarzyszyła wielokrotna ekspozycja układowa wynosząca 1191-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. U szczurów, dapagliflozyna nie wykazywała działania letalnego na zarodek jak i teratogenne przy ekspozycji do 1441-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)
Laktoza
Krospowidon (E1202)
Krzemu dwutlenek (E551)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery Alu/Alu.

Opakowanie zawierające 14, 28 i 98 tabletek powlekanych w blistrze z oznakowanymi dniami tygodnia, bez perforacji.

Opakowanie zawierające 30 x 1 lub 90 x 1 tabletek powlekanych w blistrze perforowanym, jednostkowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/795/001 14 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/002 28 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/003 98 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/004 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych
EU/1/12/795/005 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopad 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpień 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 10 mg dapagliflozyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletkę 10 mg zawiera 50 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Żółte, dwuwypukłe, romboidalne tabletkę powlekane o wymiarach 1,1 x 0,8 cm, z jednej strony oznaczone „10”, z drugiej „1428”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cukrzyca typu 2

Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne

- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.

Wyniki badań dotyczące terapii skojarzonych, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzeń w obrębie układu sercowo-naczyniowego oraz analizowanych populacji, patrz punkt 4.4, 4.5 i 5.1.

Niewydolność serca

Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Cukrzyca typu 2

Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.

W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodna sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Niewydolność serca

Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.

W badaniu DAPA-HF dapagliflozynę podawano w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w niewydolności serca (patrz punkt 5.1).

Specjalne grupy pacjentów

Leczenie cukrzycy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ skuteczne działanie na glikemię zależy od czynności nerek, nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Forxiga w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z [GFR] < 60 ml/min i lek należy odstawić, jeśli wartości GFR utrzymują się na poziomie poniżej 45 ml/min (patrz punkt 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek.

Leczenie niewydolności serca u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie ze stosowaniem dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) jest ograniczone.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa to 5 mg. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do 10 mg (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Pacjenci z cukrzycą typu 1

Produkt Forxiga 10 mg nie jest zalecany w leczeniu niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą typu 1 (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie zaleca się dostosowywania dawki leku na podstawie wieku pacjenta.

Dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny u dzieci poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek

Leczenie cukrzycy

Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do glikemii zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek GFR < 60 ml/min u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo.

W celu poprawy kontroli glikemii w leczeniu cukrzycy rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Forxiga nie jest zalecane u pacjentów z GFR < 60 ml/min i lek należy odstawić, jeśli wartości GFR utrzymują się na poziomie poniżej 45 ml/min. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Forxiga u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD).

Czynność nerek należy kontrolować zgodnie z poniższym schematem:

- Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną, a następnie przynajmniej raz w roku (patrz punkt 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2)
- Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania innych leków mogących zaburzać czynność nerek, a następnie okresowo przez cały czas leczenia
- W przypadku, gdy wskaźnik czynność nerek zbliża się do wartości GFR < 60 mL/min przynajmniej 2 do 4 razy w roku.

Leczenie niewydolności serca

Doświadczenie ze stosowaniem dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) jest ograniczone.

U pacjentów leczonych dapagliflozyną zarówno z powodu niewydolności serca, jak i cukrzycy typu 2 należy rozważyć dodatkowe leczenie zmniejszające stężenie glukozy, jeśli wartość GFR będzie utrzymywać się poniżej 45 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas badań klinicznych. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2).

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

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów u których obniżenie ciśnienia indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjentów leczonych na nadciśnienie, pacjentów z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku.

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa

Inhibitory kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA). Zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej (diabetes ketoacidosis, DKA) może istnieć u pacjentów z niską rezerwą czynnościową komórek beta (np. u pacjentów z cukrzycą typu 1, u pacjentów z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub utajoną, autoimmunologiczną cukrzycą dorosłych (ang. latent autoimmune diabetes in adults, LADA) lub u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie), u pacjentów ze stanami, które prowadzą do ograniczenia spożycia pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, u pacjentów, u których zredukowano dawki insuliny, i u pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, operacji chirurgicznej lub nadużywania alkoholu.

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

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

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

Cukrzyca typu 2

U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki DKA, w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl).

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

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

Cukrzyca typu 1

W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z użyciem dapagliflozyny, DKA zgłaszano z częstością występowania „Często”. Dapagliflozyny 10 mg nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

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

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

Zakażenia układu moczowego

Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. Ta grupa pacjentów może też przyjmować leki takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), które mogą wpływać na funkcjonowanie nerek. Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Niewydolność serca

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

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych z cukrzycą typu 2 z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Istotna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Badanie moczu

Wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę, ze względu na mechanizm działania tego leku.

Laktoza

Tabletki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

Dapagliflozyna może zwiększyć działanie moczopędne tiazydów i diuretyków pętlowych i może zwiększyć ryzyko odwodnienia i hipotensji (patrz punkt 4.4).

Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny

Insulina i substancje zwiększające jej wydzielanie, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z insuliną i substancjami zwiększającymi wydzielanie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2 może być konieczne zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.2 i 4.8)

Interakcje farmakokinetyczne

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

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

Wpływ innych produktów leczniczych na dapagliflozynę

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie jest zmieniona przez metforminę,

pioglitazon, sitagliptynę, glimepiryd, woglibożę, hydrochlorotiazyd, bumetanidynę, walsartan lub symwastatynę.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (induktor wielu transporterów i enzymów metabolizujących leki) obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się, aby stosowanie dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitem) miało znaczenie kliniczne.

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

Wpływ dapagliflozyny na inne produkty lecznicze

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki metforminy, pioglitazonu, sitagliptyny, glimepirydu, hydrochlorotiazidu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwzakrzepowego warfaryny, co zbadano za pomocą INR. Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce 20 mg i symwastatyny (substrat CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC aktywnej postaci symwastatyny (kwasu). Zwiększenie ekspozycji symwastatyny i aktywnej postaci symwastatyny (kwasu) nie jest rozpatrywane jako znaczące klinicznie.

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

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

Populacja pediatryczna

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie wśród dorosłych pacjentów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania dapagliflozyny u kobiet w ciąży. Badania na szczurach wykazały toksyczny wpływ na rozwijające się nerki w okresie odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi (patrz punkt 5.3). Dlatego też, nie należy stosować dapagliflozyny w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dapagliflozyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka kobiet. Dostępne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych na zwierzętach wykazały, że dapagliflozyna i jej metabolity przenikają do mleka, jak również, że wywiera wpływ na karmione potomstwo, związany z właściwościami farmakologicznymi substancji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować dapagliflozyny w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu dapagliflozyny na płodność u ludzi. Nie wykazano wpływu na płodność u samic i samców szczurów z zastosowaniem różnych badanych dawek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Forxiga nie ma lub może mieć nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Cukrzyca typu 2

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

Pierwszą ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji przeprowadzono we wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 13 krótkotrwałych (maksymalnie 24 tygodniowych) badań klinicznych kontrolowanych placebo, z udziałem 2360 ochotników leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz 2295 otrzymujących placebo.

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną w cukrzycy typu 2 (badanie DECLARE, patrz punkt 5.1) 8 574 pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 8 569 pacjentów otrzymywało placebo; mediana czasu ekspozycji wyniosła 48 miesięcy. Łącznie ekspozycja na dapagliflozynę wyniosła 30 623 pacjento-lat.

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

Niewydolność serca

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF) 2 368 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 368 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 18 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z nich nie było zależne od dawki.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo^a i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie	zakażenia grzybicze**		martwicze zapalenie powięzi krocza

		zołądź prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych ^{*, b, c} zakażenia układu moczowego ^{*, b, d}			(zgorzel Fourniera) ^{b, i}
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) ^b		niedobór płynów ^{b, c} wzmoczone pragnienie ^{**}	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2) ^{b, i, k}	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		zawroty głowy			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>			zaparcia ^{**} suchość w ustach ^{**}		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		wysypka ^l			obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		ból pleców [*]			
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		dysuria wielomocz ^{*, f}	nykturia ^{**}		
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			świąd sromu i pochwy ^{**} świąd narządów płciowych ^{**}		
<i>Badania diagnostyczne</i>		zwiększony hematokryt ^g obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego ^b dyslipidemia ^h	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego ^{**, b} zwiększenie stężenia mocznika we krwi ^{**} zmniejszenie masy ciała ^{**}		

^a Tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkotrwale) bez względu na ochronę glikemiczną.

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

^c Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądź prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądź prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądź wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

^d Infekcja dróg moczowych dotyczy następujących określeń, wyszczególnionych według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.

^e Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie.

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

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

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

ⁱ Patrz punkt 4.4

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

^k Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DECLARE). Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym.

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

W badaniu DAPA-HF żaden pacjent nie zgłaszał ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących zakażeń narządów płciowych w grupie leczonej dapagliflozyną i jeden pacjent zgłaszał takie zdarzenia w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną było 7 (0,3%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażeń narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego pacjenta.

Martwicze zapalenie powięzi kroczka (zgorzel Fourniera)

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

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

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w badaniach klinicznych z cukrzycą.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna ($< 5\%$) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych zdarzenia ciężkiej hipoglikemii występowały niezbyt często, a częstość ta była porównywalna we wszystkich grupach leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodną sulfonilomocznika lub insulinę (patrz punkt 4.5).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, w tygodniach 24 i 48, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6,0% i odpowiednio 7,9%), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1% i odpowiednio 2,1%).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, w 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia ciężkiej hipoglikemii odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. W 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii odpowiednio u 40,3% i 53,1% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 34,0% i 41,6% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

W badaniu, w którym stosowano dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika przez okres do 24 tygodni nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii. Lekka hipoglikemię stwierdzono u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika oraz u 3,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo łącznie z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika.

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

W badaniu DAPA-HF zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłaszano u 4 (0,2%) pacjentów zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo i były one obserwowane wyłącznie u pacjentów z cukrzycą typu 2

Niedobór płynów

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u < 0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo (patrz punkt 4.4).

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

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 170 (7,2%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 153 (6,5%) w grupie otrzymującej placebo. Mniej pacjentów z ciężkimi objawami sugerującymi niedobór płynów było w grupie leczonej dapagliflozyną (23 [1,0%]) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (38 [1,6%]). Wyniki były podobne niezależnie od obecności cukrzycy przed rozpoczęciem badania i wyjściowej wartości eGFR.

Cukrzycowa kwasica ketonowa w cukrzycy typu 2

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

zdarzenia. Czynniki wywołujące DKA były zgodne z przewidywaniami dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 (patrz punkt 4.4).

W badaniu DAPA-HF zdarzenia DKA zgłaszano u 3 pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupie leczonej dapagliflozyną i u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo.

Zakażenia układu moczowego

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

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

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami zakażeń układu moczowego wyniosła 14 (0,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 17 (0,7%) w grupie otrzymującej placebo. W każdej z grup – grupie leczonej dapagliflozyną i otrzymującej placebo – było 5 (0,2%) pacjentów z zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażenia układu moczowego.

Wzrost wartości kreatyniny

Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m²) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR \geq 30 i $<$ 60 ml/min/1,73 m² (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo).

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

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

W badaniu DAPA-HF wartość eGFR zmniejszyła się z czasem zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo. Początkowe zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło -4,3 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -1,1 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. Po 20 miesiącach zmiana eGFR względem wartości wyjściowych była podobna w grupach terapeutycznych: -5,3 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -4,5 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub nierównowagi elektrolitowej, jak również klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT. Częstość występowania hipoglikemii była taka sama, jak w grupie placebo. W badaniach klinicznych, w których stosowano dawki do 100 mg (10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) raz na dobę przez okres 2 tygodni u zdrowych ochotników i ochotników z cukrzycą typu 2, częstość występowania hipoglikemii była nieznacznie większa niż w grupie placebo i nie była zależna od dawki. Odsetek działań niepożądanych, w tym odwodnienie lub hipotensja, był taki sam jak w grupie stosującej placebo. Nie obserwowano również klinicznie znaczących, zależnych od dawki zmian w wynikach badań laboratoryjnych, w tym stężenie elektrolitów i biomarkerów czynności nerek.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe leczenie podtrzymujące zgodne ze stanem klinicznym pacjenta. Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), kod ATC: A10BK01

Mechanizm działania

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

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

Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie

od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).

SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest > 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Wydalanie glukozy z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny skutkowało również osmozą diuretyczną i zwiększeniem objętości moczu u ochotników z cukrzycą typu 2. Zwiększenie objętości moczu u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg utrzymywało się do 12 tygodni, a objętość wynosiła w przybliżeniu 375 ml na dobę. Zwiększenie objętości moczu związane było z małym i przemijającym zwiększeniem wydalania sodu z moczem, które natomiast nie było związane ze zmianą stężenia jonów sodu w surowicy.

Również wydalanie kwasu moczowego z moczem uległo przemijającemu zwiększeniu (3-7 dni) i było związane z przedłużonym obniżeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy. W 24 tygodniu zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosiło od -48,3 do -18,3 mikromola na litr (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Cukrzyca typu 2

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

W czternastu podwójnie zaślepionych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Forxiga w odniesieniu do glikemii brało udział 7056 uczestników z cukrzycą typu 2; 4737 osób leczono dapagliflozyną. Dwanaście badań obejmowało czas leczenia wynoszący 24 tygodnie, 8 badań przedłużono o okres od 24 do 80 tygodni (całkowity czas trwania badania wynosił do 104 tygodni), jedno badanie obejmowało czas leczenia wynoszący 28 tygodni, a jedno badanie trwało 52 tygodnie i zostało przedłużone o 52 i 104 tygodnie (całkowity czas trwania badania to 208 tygodni). Średni czas trwania cukrzycy u ochotników wynosił od 1,4 do 16,9 lat. U 50% występowały łagodne zaburzenia czynności nerek, a u 11% umiarkowane. 51% uczestników to mężczyźni, 84% było rasy białej, 8% to Azjaci, 4% to przedstawiciele rasy czarnej, a 4% to przedstawiciele innych grup rasowych. U 81% uczestników indeks masy ciała (BMI) wynosił ≥ 27 . Ponadto, przeprowadzono dwa 12-tygodniowe badania z grupą kontrolną placebo u pacjentów z nieodpowiednio wyrównaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem.

Przeprowadzono badanie skutków leczenia na układ sercowo-naczyniowy (badanie DECLARE) z zastosowaniem dapagliflozyny w dawce 10 mg w por. z placebo, z udziałem 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 z ustalonym rozpoznaniem choroby sercowo-naczyniowej lub bez takiego rozpoznania, w celu oceny wpływu leczenia na zdarzenia sercowo-naczyniowe i zdarzenia dotyczące nerek.

Kontrola glikemiczna

Monoterapia

Aby ocenić bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Forxiga w monoterapii u pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 przeprowadzono podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie kliniczne trwające 24 tygodnie (z dodatkowym okresem wydłużenia czasu trwania badania). Zastosowanie dapagliflozyny raz na dobę powodowało znaczące klinicznie ($p < 0,0001$) zmniejszenie wartości HbA1c w porównaniu do placebo (Tabela 2).

W wydłużonym okresie badania, zmniejszenie wartości HbA1c utrzymywało się przez okres do 102 tygodnia (-0,61% i -0,17% dostosowanych średnich odchyłeń od wartości wyjściowych odpowiednio dla dapagliflozyny w dawce 10 mg i placebo).

Tabela 2 Wyniki w 24 tygodniu (LOCF^a) kontrolowanego placebo badania klinicznego dotyczącego stosowania dapagliflozyny w monoterapii

	Monoterapia	
	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo
N ^b	70	75
Wartości wyjściowe (mediana) HbA1c (%)	8,01	7,79
Zmiany od wartości wyjściowych ^c	-0,89	-0,23
Odchylenia ze stosowania placebo lub metforminy samej ^c (95% CI)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Ochotnicy (%) osiągający: HbA1c < 7%		
Skorygowany dla wartości wyjściowych	50,8 [§]	31,6
Masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe (mediana)	94,13	88,77
Zmiany od wartości wyjściowych ^c	-3,16	-2,19
Odchylenia ze stosowania metforminy samej ^c (95% CI)	-0,97 (-2,20, -0,25)	

^a LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed podjęciem leczenia)

^b wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę produktu leczniczego w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym

^c średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych

*wartości $p < 0,0001$ vs. placebo

[§] nie oceniano statystycznego znaczenia jako wyniku badania sekwencyjnego drugorzędnych punktów końcowych.

Leczenie uzupełniające w terapii skojarzonej

W 52 tygodniowym aktywnie kontrolowanym badaniu równoważności (z przedłużeniem badania o 52 i 104 tygodnie), stosowanie produktu leczniczego Forxiga oceniano jako terapię dodaną do leczenia metforminą w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika (glipizyd) dodanym do terapii metforminą u pacjentów z niewłaściwą kontrolą glikemiczną ($HbA1c > 6,5\%$ i $\leq 10\%$). Wyniki wykazały jednakowe zmniejszenie wartości HbA1c od wartości wyjściowych do 52 tygodnia, w porównaniu z glipizydem, zatem równoważność została wykazana (Tabela 3). W 104 tygodniu, dostosowane średnie odchylenia od wartości wyjściowych HbA1c wynosiły -0,32% dla dapagliflozyny i -0,14% dla glipizydu. W 208 tygodniu, dostosowane średnie odchylenia od wartości wyjściowych HbA1c wynosiły -0,10% dla dapagliflozyny i 0,20% dla glipizydu. W 52, 104 i 208 tygodniu przynajmniej jeden przypadek hipoglikemii obserwowano u znacząco mniejszego odsetka ochotników w grupie leczonej dapagliflozyną (odpowiednio 3,5%, 4,3% i 5,0%) w porównaniu z grupą leczoną glipizydem (odpowiednio 40,8%, 47,0% i 50,0%). Odsetek pacjentów pozostałych w badaniu w tygodniu 104 i 208 wyniósł 56,2% i 39,7% w grupie przyjmującej dapagliflozynę i 50,0% oraz 34,6% w grupie przyjmującej glipizyd.

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

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

^a LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji

^b ochotnicy randomizowani i leczeni z wartościami wyjściowymi i przynajmniej jednym badaniem oceny skuteczności po rozpoczęciu leczenia

^c średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych

^d równoważność do glipizydu + metformina

*wartości $p < 0,0001$

Dapagliflozyna dodana do terapii metforminą, glimepirydem, metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika, sitagliptyną (z metforminą lub bez niej) lub insuliną powodowała statystycznie znaczące zmniejszenie wartości HbA1c po 24 tygodniach, w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$; Tabela 4, 5 oraz 6).

Zmniejszenie wartości HbA1c obserwowane w 24 tygodniu utrzymywało się w 2 badaniach dotyczących terapii dodanej (glimepiryd i insulina) w 48 tygodniu (glimepiryd) oraz do 104 tygodnia (insulina). W 48 tygodniu terapii w skojarzeniu z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), średnia skorygowana zmiana w stosunku do wartości wyjściowych dla 10 mg dapagliflozyny i placebo wynosiła odpowiednio -0,30% i 0,38%. W badaniu dotyczącym terapii dodanej do metforminy, zmniejszenie wartości HbA1c utrzymywało się do 102 tygodnia obserwacji (-0,78% i 0,02% skorygowanej średniej zmiany od wartości wyjściowych odpowiednio dla 10 mg i placebo). W 104 tygodniu terapii insuliną (z doustnym lekiem zmniejszającym stężenie glukozy lub bez niego), zmniejszenie wartości HbA1c wyniosło odpowiednio -0,71% i -0,06% dostosowanego średniego odchylenia od wartości wyjściowych dla 10 mg dapagliflozyny i placebo. W 48 i 104 tygodniu, dawka insuliny pozostawała stała, średnio 76 j.m./dobę, w porównaniu do wartości wyjściowych u pacjentów przyjmujących 10 mg dapagliflozyny. W grupie przyjmującej placebo zaobserwowano niewielki wzrost zapotrzebowania o 10,5 j.m./dobę i 18,3 j.m./dobę od wartości wyjściowej (średnia dobową dawką 84 i 92 j.m.) odpowiednio w tygodniu 48 i 104. Odsetek pacjentów pozostałych w badaniu w tygodniu 104 wyniósł 72,4% w grupie przyjmującej 10 mg dapagliflozyny i 54,8% w grupie przyjmującej placebo.

Tabela 4. Wyniki 24 tygodniowych (LOCF^a) kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy lub sitagliptyny (z metforminą lub bez niej)

	Terapia dodana			
	Metformina ¹		DPP-4 inhibitor (sitagliptyna ²) ± metformina ¹	
	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Wartości wyjściowe (mediana)	7,92	8,11	7,90	7,97

Zmiany od wartości wyjściowych ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Różnica względem stosowania placebo ^c (95% CI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
Ochotnicy (%) osiągający: HbA1c < 7% Skorygowany dla wartości wyjściowych	40,6**	25,9		
Masa ciała (kg) Wartości wyjściowe (mediana)	86,28	87,74	91,02	89,23
Zmiany od wartości wyjściowych ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Różnica względem stosowania placebo ^c (95% CI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

¹ Metformina \geq 1500 mg/dobę;

² sitagliptyna 100 mg/dobę

^a LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed podjęciem leczenia)

^b wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym

^c średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych

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

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

Tabela 5. Wyniki 24 tygodniowych kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej do pochodnej sulfonylomocznika (glimepirydu) lub metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika

	Terapia dodana			
	Pochodna sulfonylomocznika (glimepiryd ¹)		Pochodna sulfonylomocznika + metformina ²	
	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Wartość wyjściowa (średnia)	8,07	8,15	8,08	8,24
Zmiana względem wartości wyjściowej ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Różnica względem placebo ^c	-0,68*		-0,69*	
(95% CI)	(-0,86, -0,51)		(-0,89, -0,49)	
Odsetek ochotników osiągających: HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Skorygowany względem wartości wyjściowej	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Masa ciała (kg) (LOCF)^d				
Wartość wyjściowa (średnia)	80,56	80,94	88,57	90,07
Zmiana względem wartości wyjściowej ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Różnica względem placebo ^c	-1,54*		-2,07*	
(95% CI)	(-2,17, -0,92)		(-2,79, -1,35)	

¹Glimepiryd 4 mg/dobę; ²Metformina (w postaci o uwalnianiu natychmiastowym lub przedłużonym) ≥ 1500 mg/dobę plus maksymalna tolerowana dawka, która musiała wynosić co najmniej połowę maksymalnej dawki dozwolonej pochodnej sulfonylomocznika przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania.

^aPacjenci zrandomizowani i leczeni, u których wykonano pomiar wartości wyjściowych oraz co najmniej 1 pomiar skuteczności po pomiarze wyjściowym.

^bKolumny 1 i 2, wartości HbA1c analizowane przy użyciu metody LOCF (patrz przypis d poniżej); kolumny 3 i 4, wartości HbA1c analizowane przy użyciu metody longitudinal repeated measures analysis (LRM) (patrz przypis e poniżej)

^cWartości średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów skorygowanych względem wartości wyjściowych

^dLOCF: Metoda analizy z przeniesieniem naprzód wyniku ostatniej obserwacji (przed zastosowaniem doraźnego leku ratunkowego u pacjentów, u których go zastosowano) (ang. Last observation (prior to rescue for rescued subjects) carried forward)

^eLRM: Longitudinal repeated measures analysis = analiza obserwacyjnych pomiarów powtarzanych

*p < 0,0001 względem placebo z doustnym lekami przeciwhiperglykemicznymi

Tabela 6. Wyniki w 24 tygodniu (LOCF^a) kontrolowanego placebo badania klinicznego dotyczącego stosowania dapagliflozyny w połączeniu z insuliną (samą lub z innymi doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy)

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

^a LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed lub w momencie pierwszego dostosowywania dawki insuliny, jeśli konieczne)

^b wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym

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

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

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

¹ dostosowanie dawki insuliny (w tym krótko działająca, pośrednia i podstawowa insulina) było dozwolone tylko, jeśli ochotnicy spełnili określone wcześniej kryteria FPG.

² 50% ochotników stosowało insulinę w monoterapii jako terapii podstawowej; 50% stosowało 1 lub 2 doustne leki obniżające stężenie glukozy oprócz insuliny: z tej ostatniej grupy, 80% stosowało metforminę samą, 12% metforminę i pochodną sulfonylomocznika, a reszta inne leki doustne obniżające stężenie glukozy.

Skojarzenie z metforminą u pacjentów u których poprzednio nie stosowano farmakoterapii

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

Leczenie dapagliflozyną w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą (do 2000 mg na dobę) przyniosło znaczną poprawę wartości HbA1c w porównaniu do zastosowania pojedynczych substancji

(Tabela 7) i doprowadziło do większych redukcji stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) (w porównaniu do zastosowania pojedynczych substancji) i masy ciała (w porównaniu do metforminy).

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

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

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

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

^c Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana względem wartości początkowych

*wartość p <0,0001.

Leczenie skojarzone z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu

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

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

Parametr	Dapagliflozyna 10 mg QD +	Dapagliflozyna 10 mg QD +	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW +
	eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW	placebo QW	placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	9,29	9,25	9,26
Zmiany od wartości wyjściowych ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym produktem		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)

leczniczym (95% CI)			
Uczestnicy (%) osiągający: HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Masa ciała (kg)			
Wartości wyjściowe (średnia)	92,13	90,87	89,12
Zmiany od wartości wyjściowych ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym produktem leczniczym (95% CI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

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

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

*p < 0.001, **p < 0.01.

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

Stężenie glukozy na czczo

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w monoterapii lub jako terapia dodana do metforminy, glimepirydu, metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, sitagliptyny (z metforminą lub bez niej) lub insuliny powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie FPG (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) w porównaniu do placebo (-0,33 do 0,21 mmol/l [-6,0 do 3,8 mg/dl]). Efekt taki wystąpił już w 1 tygodniu terapii i utrzymywał się w przedłużonym badaniu do 104 tygodnia.

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

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

Stężenie glukozy po posiłku

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny jako terapii dodanej do glimepirydu powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie stężenia glukozy w ciągu 2 godzin po posiłku w 24 tygodniu. Efekt taki utrzymywał się do 48 tygodnia.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej) w 24 tygodniu doprowadziło do obniżenia stężenia glukozy w 2 godzinie testu doustnego obciążenia glukozą co utrzymywało się do 48. tygodnia.

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

Masa ciała

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą, glimepirydem, metforminą z pochodną sulfonylomocznika, sitagliptyną (z metforminą lub bez niej) lub insuliną powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie masy ciała w 24 tygodniu ($p < 0,0001$, Tabela 4 i 5). Działanie to utrzymywało się w długotrwałych badaniach. Po 48 tygodniach różnica w stosowaniu dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej) w porównaniu do placebo wyniosła -2,22 kg. W 102 tygodniu, między terapią dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z placebo, lub w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z placebo różnica wyniosła odpowiednio -2,14 i -2,88 kg mc.

Dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą w aktywnie kontrolowanym badaniu równoważności, spowodowała statystycznie znaczące zmniejszenie masy ciała, w porównaniu z glipizydem, o -4,65 kg po 52 tygodniach ($p < 0,0001$, Tabela 3), które utrzymało się do 104 oraz 208 tygodnia (odpowiednio -5,06 kg i -4,38 kg).

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję masy ciała w porównaniu do każdego produktu leczniczego stosowanego osobno (Tabela 8).

W 24 tygodniowym badaniu na 182 ochotnikach z cukrzycą zastosowano badanie DXA (dual energy X-ray absorptiometry), aby ocenić skład ciała, i wykazano znaczące zmniejszenie w przypadku stosowania dapagliflozyny w dawce 10 mg w połączeniu z metforminą w porównaniu z placebo plus metformina, w zakresie masy ciała i masie tkanki tłuszczowej zmierzonej za pomocą DXA niż w przypadku tkanki chudej lub utraty płynów. Stosowanie leku Forxiga w połączeniu z metforminą powodowało znacznie większe zmniejszenie trzewnej tkanki tłuszczowej w porównaniu ze stosowaniem placebo i metforminy, co wykazano w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego.

Ciśnienie krwi

Wstępnie zdefiniowana sumaryczna analiza 13 badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazała, że stosowanie 10 mg dapagliflozyny powodowało zmianę ciśnienia skurczowego od wartości wyjściowych o -3,7 mmHg i rozkurczowego o -1,8 mmHg w porównaniu z odpowiednio -0,5 mmHg i -0,5 mmHg w przypadku placebo w 24 tygodniu. Podobną redukcję obserwowano po 104 tygodniach.

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

W dwóch 12-tygodniowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo obejmujących łącznie 1062 pacjentów z nieodpowiednio wyrównaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem (pomimo uprzednio stosowanych stałych dawek inhibitorów enzymu konwertującego lub sartanów) byli leczeni dapagliflozyną w dawce 10 mg lub placebo. W obydwu badaniach, po 12 tygodniach, dapagliflozyna w dawce 10 mg w dołączeniu do dotychczas stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego, prowadziła do poprawy HbA1c i obniżyła odpowiednio skorygowane o placebo skurczowe ciśnienie tętnicze średnio o 3,1 i 4,3 mmHg

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

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

Skuteczność dapagliflozyny oceniano w specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i $eGFR \geq 45$ do < 60 ml/min/1,73 m², u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii

w wyniku standardowego postępowania. Leczenie dapagliflozyną spowodowało zmniejszenie stężenia HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 9).

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

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

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

^b Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości początkowej

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

* p<0,001

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

W wybiórczej analizie osobników z wartością wyjściową HbA1c $\geq 9,0\%$ stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg, stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie HbA1c w 24 tygodniu leczenia w monoterapii (skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: -2,04% dla dapagliflozyny w dawce 10 mg i 0,19% dla placebo) jak również w leczeniu skojarzonym z metforminą (skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: -1,32% dla dapagliflozyny z metforminą i -0,53% dla metforminy z placebo).

Wyniki leczenia w układzie sercowo-naczyniowym i nerkach

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

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

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

Przed rozpoczęciem leczenia u 10,0% pacjentów występowała niewydolność serca w wywiadzie. Średnia wartość eGFR wyniosła 85,2 ml/min/1,73 m², u 7,4% pacjentów eGFR wyniósł

< 60 ml/min/1,73 m², a u 30,3% pacjentów występowała mikro- lub makroalbuminuria (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu [UACR] odpowiednio ≥ 30 do ≤ 300 mg/g lub > 300 mg/g).

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

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

Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane

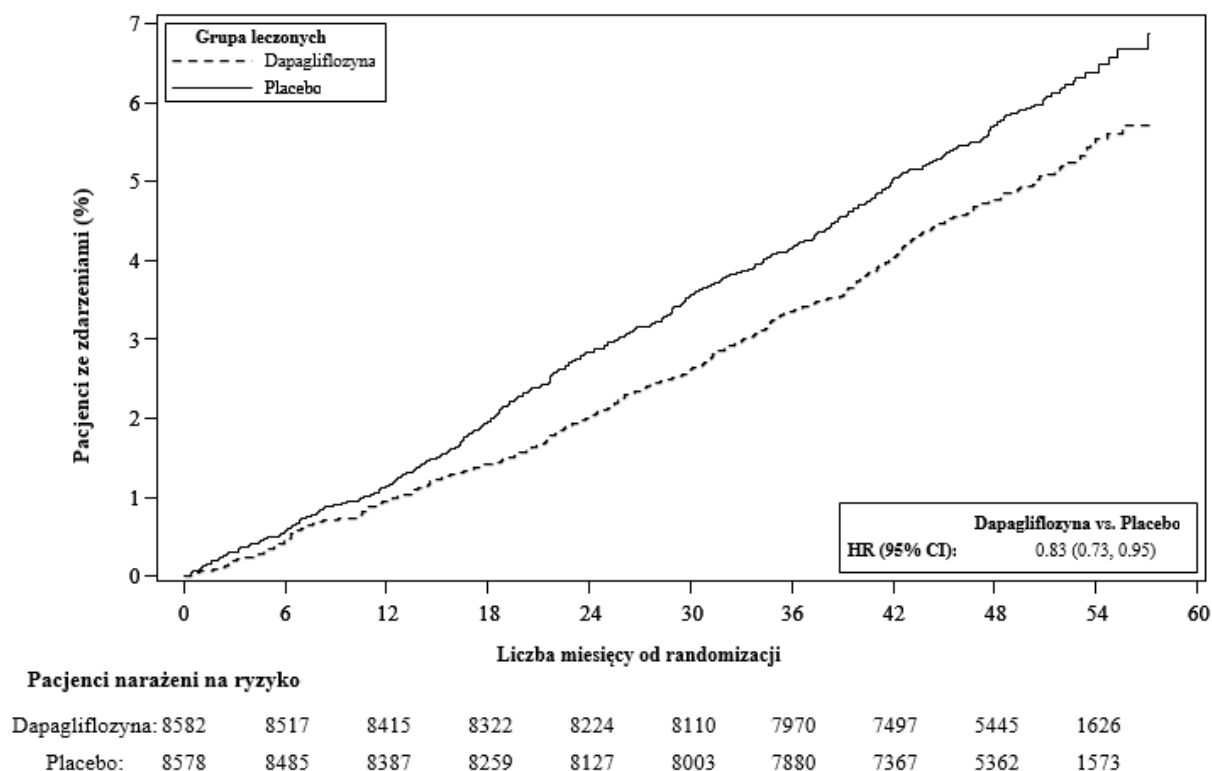
Dapagliflozyna w dawce 10 mg była nie gorsza od placebo w odniesieniu do złożonego punktu końcowego w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwienne (p < 0,001 w teście jednostronnym).

Niewydolność serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

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

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

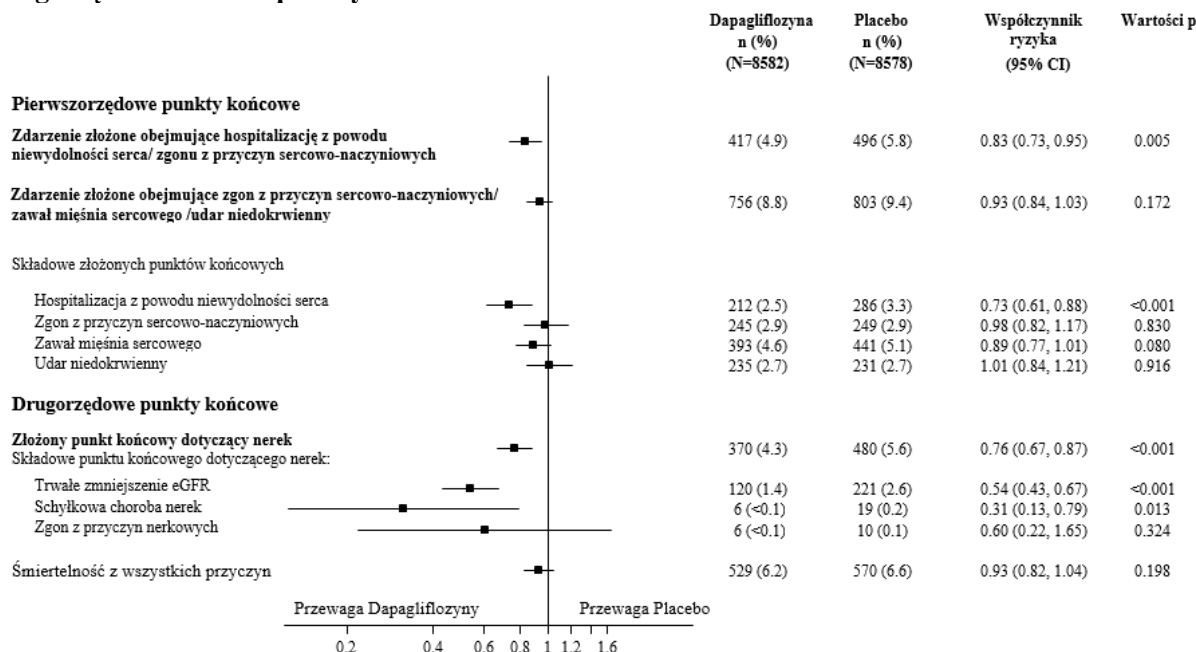
Rycina 1: Czas do pierwszego wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych



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

Wyniki dotyczące pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono na Rycinie 2. Nie wykazano przewagi dapagliflozyny w porównaniu z placebo w przypadku MACE ($p = 0,172$). Złożony punkt końcowy dotyczący nerek i śmiertelność z wszystkich przyczyn nie były zatem testowane w ramach procedury badań potwierdzających.

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



Złożony punkt końcowy dotyczący nerek definiowano jako: utrzymujące się, potwierdzone $\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do eGFR <60 ml/min/1,73 m² i (lub) schyłkowa choroba nerek (dializa ≥ 90 dni lub transplantacja nerki, utrzymująca się potwierdzona wartość eGFR <15 ml/min/1,73 m²) i (lub) zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych. Wartości p w teście dwustronnym. Wartości p w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych i dla poszczególnych składowych p są wartościami nominalnymi. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia był analizowany za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Liczba pierwszych zdarzeń dla poszczególnych składowych to faktyczna liczba pierwszych zdarzeń dla każdej składowej i nie sumuje się ona z liczbą zdarzeń dotyczących złożonego punktu końcowego. CI=przedział ufności.

Nefropatia

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

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

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

Niewydolność serca

Badanie „Dapagliflozyna i zapobieganie niepożądanym skutkom w niewydolności serca” (ang. Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure, DAPA-HF) było

międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniem kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów z niewydolnością serca (klasy funkcjonalnej II-IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego [NYHA]) ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF] \leq 40%), prowadzonym w celu określenia wpływu dapagliflozyny po dodaniu jej do standardowego leczenia podstawowego, na częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i pogorszenia niewydolności serca w porównaniu z placebo.

Spośród 4 744 pacjentów 2 373 zostało losowo przydzielonych do grupy leczenia dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 371 do grupy placebo, a następnie pacjentów poddano obserwacji przez medianę 18 miesięcy. Średni wiek populacji badania wyniósł 66 lat, 77% pacjentów stanowili mężczyźni.

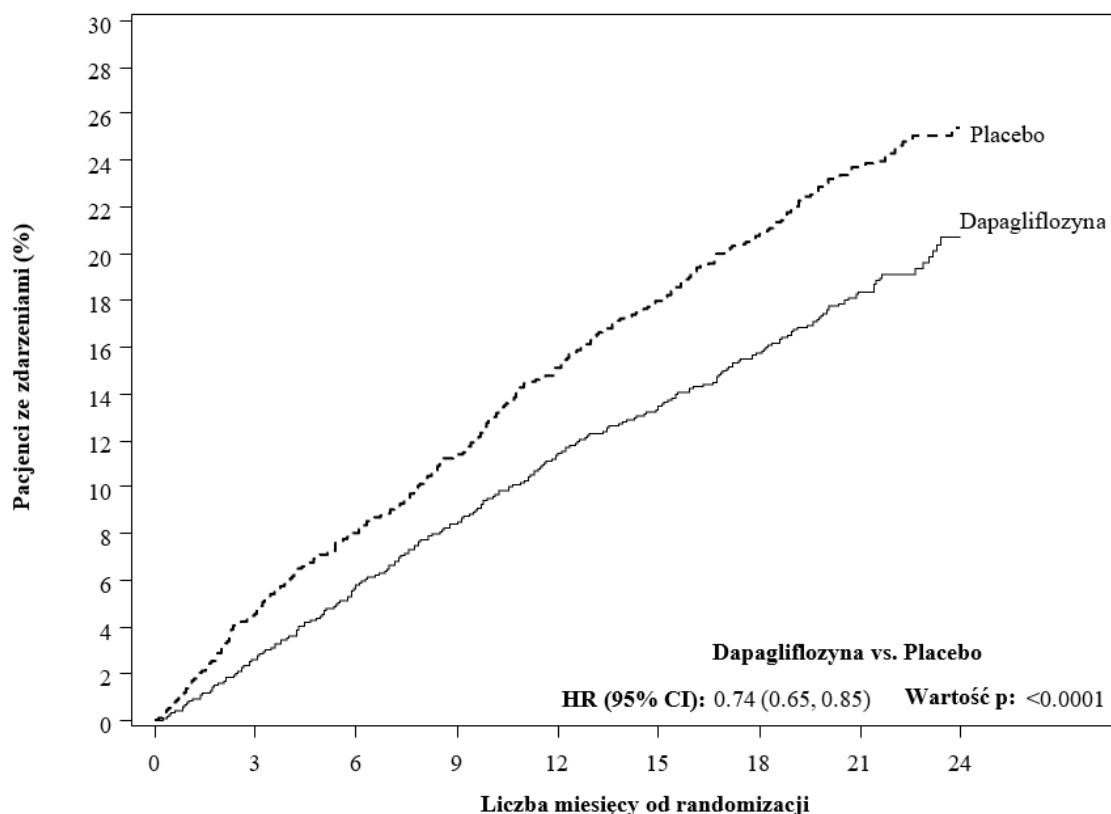
W chwili rozpoczęcia badania 67,5% pacjentów zostało zakwalifikowanych do klasy II według NYHA, 31,6% do klasy III, a 0,9% do klasy IV; mediana LVEF wyniosła 32%, 56% przypadków to niedokrwienne niewydolności serca, 36% nie było przypadkami niedokrwiennej niewydolności serca, a 8% stanowiły przypadki o nieznannej etiologii. W każdej grupie terapeutycznej u 42% pacjentów w wywiadzie występowała cukrzyca typu 2, a dodatkowe 3% pacjentów z każdej grupy sklasyfikowano jako osoby z cukrzycą typu 2 na podstawie HbA1c \geq 6,5% zarówno w chwili włączenia do badania, jak i podczas randomizacji. Pacjenci otrzymywali standardowe leczenie; 94% pacjentów leczono ACE-I, ARB lub antagonistą receptora dla angiotensyny i inhibitora neprylizyny (ARNI, 11%), 96% pacjentów było leczonych beta-adrenolitykiem, 71% - antagonistą receptora mineralokortykosteroidowego (MRA), 93% - lekiem moczopędnym, a 26% miało wszczepiony implant.

Do badania włączono pacjentów z eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² w chwili włączenia. Średnia wartość eGFR wyniosła 66 ml/min/1,73 m², u 41% pacjentów wartość eGFR wyniosła $<$ 60ml/min/1,73 m², a u 15% eGFR wyniosło $<$ 45 ml/min/1,73 m².

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i pogorszenie niewydolności serca

Dapagliflozyna miała przewagę nad placebo w zapobieganiu pierwszorzędownemu złożonemu punktowi końcowemu, czyli zgonowi z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub pilnej wizycie z powodu niewydolności serca (HR 0,74 [95% CI 0,65; 0,85], $p <$ 0,0001). Działanie to obserwowano na wczesnym etapie leczenia i utrzymywało się ono przez cały czas trwania badania (Rycina 3).

Rycina 3: Czas do pierwszego wystąpienia złożonego punktu końcowego czyli zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca



Pacjenci narażeni na ryzyko

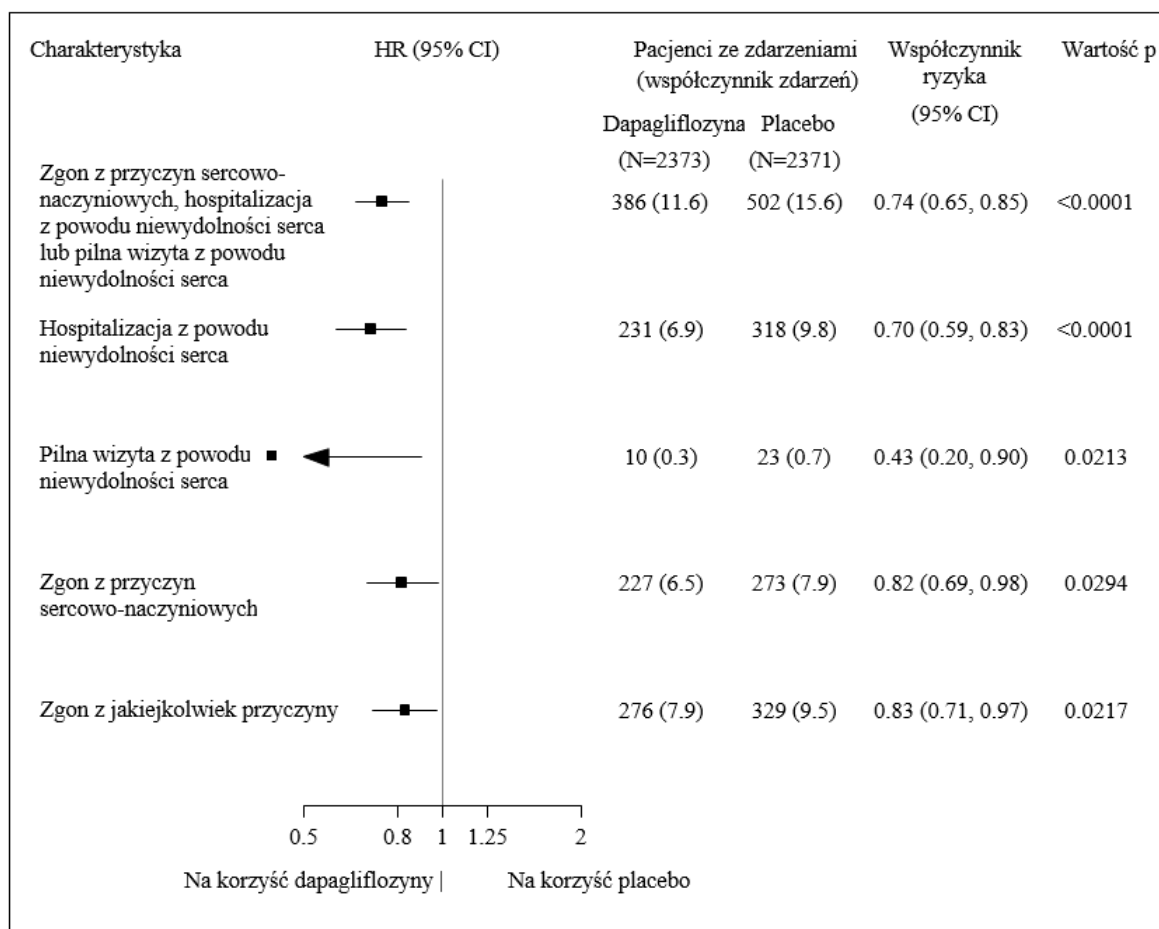
Dapagliflozyna:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Pilną wizytę z powodu niewydolności serca definiowano jako pilną, nieplanowaną ocenę przeprowadzaną przez lekarza, np. na Izbie Przyjęć oraz wymagającą zastosowania leczenia z powodu pogorszenia niewydolności serca (innego niż tylko zwiększenia dawki doustnych leków moczopędnych).

Pacjenci podlegający ryzyku to liczba pacjentów z ryzykiem na początku okresu.

Każda z trzech składowych złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego indywidualnie przyczyniała się do wpływu, jaki wywierało leczenie (Rycina 4). Odnotowano niewiele pilnych wizyt z powodu niewydolności serca.

Rycina 4 Wpływ leczenia w odniesieniu do pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, jego składowych i śmiertelności z dowolnej przyczyny



Pilną wizytę z powodu niewydolności serca definiowano jako pilną, nieplanowaną ocenę dokonywaną przez lekarza, np. na Izbie Przyjęć oraz wymagającą zastosowania leczenia z powodu pogorszenia niewydolności serca (innego niż tylko zwiększenia dawki doustnych leków moczopędnych). Liczba pierwszych zdarzeń poszczególnych składowych to rzeczywista liczba pierwszych zdarzeń dla każdej składowej i nie sumuje się ona z liczbą zdarzeń w złożonym punkcie końcowym. Odsetki zdarzeń przedstawiono jako liczbę pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjento-lat okresu obserwacji. Wartości p dla poszczególnych składowych i śmiertelności z dowolnej przyczyny są wartościami nominalnymi.

Dapagliflozyna zmniejszyła także całkowitą liczbę zdarzeń hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszej i związanej z nawrotem) oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych; odnotowano 567 zdarzeń w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z 742 zdarzeniami w grupie placebo (stosunek częstości 0,75 [95% CI 0,65; 0,88]; p=0,0002).

Korzyści z leczenia dapagliflozyną obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca, zarówno z cukrzycą typu 2, jak i bez cukrzycy. Dapagliflozyna zmniejszyła częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, czyli zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i pogorszenia niewydolności serca, przy HR = 0,75 (95% CI 0,63; 0,90) u pacjentów z cukrzycą i HR = 0,73 (95% CI 0,60; 0,88) u pacjentów bez cukrzycy.

Korzyści z leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego były także spójne w innych kluczowych podgrupach, w tym podgrupach wyodrębnionych ze względu na jednocześnie stosowane leki w niewydolności serca, czynność nerek (eGFR), wiek, płeć i region.

Wyniki zgłaszane przez pacjentów – objawy niewydolności serca

Wpływ leczenia dapagliflozyną na objawy niewydolności serca oceniano za pomocą całkowitego wyniku punktowego dotyczącego objawów w kwestionariuszu oceny kardiomiopatii Kansas City

(ang. Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ-TSS), który ilościowo określa częstotliwość i nasilenie objawów niewydolności serca, w tym uczucia zmęczenia, obrzęków obwodowych, duszności i duszności w pozycji leżącej. Wynik waha się od 0 do 100, przy czym większe wartości odpowiadają lepszemu stanowi zdrowia.

Leczenie dapagliflozyną spowodowało statystycznie znamienne i klinicznie znaczącą korzyść względem placebo w odniesieniu do objawów niewydolności serca, mierzoną zmianą w KCCQ-TSS od wartości początkowych do miesiąca 8 (współczynnik zwycięstw 1,18 [95% CI 1,11; 1,26]; $p < 0,0001$). Na uzyskane wyniki wpłynęła zarówno częstotliwość objawów, jak i obciążenie objawami. Korzyści obserwowano zarówno w odniesieniu do poprawy objawów niewydolności serca, jak i zapobieganiu pogorszenia niewydolności serca.

W analizach pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie odsetek pacjentów z klinicznie znaczącą poprawą wyniku KCCQ-TSS od wartości początkowej do miesiąca 8., definiowaną jako poprawa o co najmniej 5 punktów, był większy w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z placebo. Odsetek pacjentów z klinicznie znaczącym pogorszeniem, definiowanym jako pogorszenie o co najmniej 5 punktów, był mniejszy w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z placebo. Korzyści obserwowane z leczenia dapagliflozyną utrzymywały się po zastosowaniu bardziej zachowawczych punktów odcięcia w celu uzyskania większej klinicznie znaczącej zmiany (Tabela 10).

Tabela 10 Liczba i odsetek pacjentów z klinicznie znaczącą poprawą i pogorszeniem wyniku kwestionariusza KCCQ-TSS po 8 miesiącach

Zmiana po 8 miesiącach względem wartości początkowych:	Dapagliflozyn a 10 mg n ^a =2086	Placebo n ^a =2062		
	n (%) z poprawą ^b	n (%) z poprawą ^b	Iloraz szans ^c (95% CI)	Wartość p ^f
Poprawa				
≥ 5 punktów	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 punktów	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 punktów	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Pogorszenie				
	n (%) z pogorszeniem ^d	n (%) z pogorszeniem ^d	Iloraz szans ^c (95% CI)	Wartość p ^f
≥ 5 punktów	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001
≥ 10 punktów	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001

^a Liczba pacjentów z zaobserwowanym KCCQ-TSS lub pacjentów, którzy zmarli przed upływem 8 miesięcy.

^b Liczba pacjentów z zaobserwowaną poprawą wynoszącą co najmniej 5, 10 lub 15 punktów względem wartości początkowej. Pacjenci, którzy zmarli przed danym punktem czasowym liczą się jako pacjenci z brakiem poprawy.

^c W przypadku poprawy iloraz szans > 1 przemawia na korzyść dapagliflozyny 10 mg.

^d Liczba pacjentów z zaobserwowanym pogorszeniem o co najmniej 5 lub 10 punktów względem wartości początkowych. Pacjenci, którzy zmarli przed danym punktem czasowym liczą się jako pacjenci z pogorszeniem.

^e W przypadku pogorszenia iloraz szans < 1 przemawia na korzyść dapagliflozyny 10 mg.

^f Wartości p są wartościami nominalnymi.

Nefropatia

Odnotowano małą liczbę zdarzeń złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek (potwierdzone, utrzymujące się zmniejszenie eGFR o $\geq 50\%$, ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych); częstość ich występowania wyniosła 1,2% w grupie leczonej dapagliflozyną i 1,6% w grupie otrzymującej placebo.

Dzieci

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączenia wyników badań dotyczących stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 przeprowadzonych w jednej lub kilku podgrupach dzieci (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania leku u dzieci).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dapagliflozyny we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dapagliflozyna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie (C_{max}) dapagliflozyny osiągane jest zwykle w ciągu 2 godzin po podaniu na czczo. Geometryczne średnie wartości C_{max} i AUC_{τ} dapagliflozyny w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek 10 mg raz na dobę wynosiły odpowiednio 158 ng/ml i 628 ng h/ml. Całkowita biodostępność po doustnym zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg wynosi 78%. Zastosowanie dapagliflozyny wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem powoduje zmniejszenie wartości C_{max} o 50% i wydłużenie T_{max} o około 1 godzinę, ale nie zmienia wartości AUC w porównaniu z wynikami otrzymanymi po zastosowaniu leku na czczo. Zmiany te nie są rozważane jako klinicznie znaczące. Dlatego też, produkt leczniczy Forxiga może być stosowany zarówno w trakcie jak i między posiłkami.

Dystrybucja

Dapagliflozyna w około 91% wiąże się z białkami osocza. Wiązanie się dapagliflozyny z białkiem nie jest zaburzone przez różne współistniejące schorzenia (np. niewydolność nerek lub wątroby). Średnia objętość dystrybucji dapagliflozyny w stanie stacjonarnym wynosi 118 litrów.

Metabolizm

Dapagliflozyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do uzyskania dapagliflozyny 3-O-glukuronidu, który jest nieaktywnym metabolitem. Dapagliflozyny 3-O-glukuronid lub inne metabolity nie biorą udziału w obniżaniu stężenia glukozy. Formowanie dapagliflozyny 3-O-glukuronidu odbywa się za pomocą UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie dla drogi wydalania.

Eliminacja

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

Liniowość

Ekspozycja dapagliflozyny rośnie proporcjonalnie do zwiększania jej dawki w zakresie od 0,1 do 500 mg, a jej farmakokinetyka pozostaje bez zmian po powtórnych zastosowaniu dobowych dawek do 24 tygodni.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Średnia ekspozycja układowa dapagliflozyny w stanie stacjonarnym (20 mg raz na dobę przez 7 dni) u ochotników z cukrzycą typu 2 i łagodną, umiarkowaną lub ostrą niewydolnością nerek była o 32%, 60% i 87% większa niż w przypadku osób z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek. W stanie stacjonarnym, dobowe wydalanie glukozy z moczem było wysoce zależne od czynności nerek, a wydalanie glukozy z moczem u pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtowało się następująco: 85 g/dobę u ochotników z prawidłową czynnością nerek, 52 g/dobę w przypadku łagodnej niewydolności nerek, 18 g/dobę u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek i 11 g/dobę w przypadku ciężkiej niewydolności nerek. Nie jest znany wpływ hemodializy na ekspozycję dapagliflozyny.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi (klasa A i B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości C_{max} i AUC były odpowiednio o 12% i 36% większe niż u ochotników z grupy kontrolnej. Różnice te nie są rozważane jako klinicznie znaczące. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) średnie wartości C_{max} i AUC były większe o 40% i 67% od wartości obserwowanych w grupie kontrolnej.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie stwierdzano klinicznie znaczącego zwiększenia ekspozycji biorąc pod uwagę tylko wiek u ochotników do 70 lat. Jednakże, należy oczekiwać zwiększonej ekspozycji ze względu na pogorszoną czynność nerek związaną z wiekiem. Brak jest wystarczających danych, aby określić stopień ekspozycji na działanie leku u pacjentów powyżej 70 lat.

Dzieci

Nie prowadzono badań dotyczących farmakokinetyki u dzieci.

Płeć

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

Rasa

Brak jest klinicznie znaczących różnic w ekspozycji układowej pomiędzy rasą białą, czarną lub azjatycką.

Masa ciała

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologii, toksyczności po zastosowaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podczas dwuletnich badań nad rakotwórczością, nie stwierdzono aby dapagliflozyna, w dawkach stosowanych w tych badaniach, powodowała powstawanie guzów u myszy czy szczurów.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

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

W badaniu toksyczności u młodych, w którym dapagliflozynę podawano bezpośrednio młodym szczurom w 21 do 90 doby po urodzeniu, obserwowano przypadki rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych po zastosowaniu wszystkich dawek; ekspozycja u młodocianych przy najmniejszej zastosowanej dawce była 15-krotnie większa niż przy maksymalnej dawce zalecanej

u ludzi. Zjawiska te związane były z zależnym od dawki zwiększeniem masy nerek i makroskopowym rozrostem nerek obserwowanym po zastosowaniu wszystkich dawek. Rozszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych obserwowane u młodocianych zwierząt nie uległy w pełni odwróceniu w ciągu około 1 miesiąca okresu zdrowienia.

W oddzielnym badaniu dotyczącym rozwoju przed i poporodowego, szczury matki otrzymywały lek od 6 dnia ciąży do 21 dnia po porodzie, a młode osobniki były pośrednio narażone na działanie leku *in utero* i podczas karmienia. (Prowadzono dodatkowe badania, aby ocenić ekspozycję dapagliflozyny w mleku i u szczeniąt.) Zwiększoną częstość występowania lub nasilenie rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych obserwowano u dorosłego potomstwa leczonych matek, ale tylko przy zastosowaniu największych badanych dawek (ekspozycje dapagliflozyny u matki i młodocianego osobnika były odpowiednio 1415-krotnością i 137-krotnością wartości obserwowanych u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Dodatkowa toksyczność rozwojowa związana jest z zależną od dawki redukcją masy ciała młodocianych i obserwowana jest jedynie po zastosowaniu dawek ≥ 15 mg/kg/dzień (związane z ekspozycją u młodocianych będącą ≥ 29 -krotnością wartości u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Toksyczność macierzyńska była widoczna tylko przy zastosowaniu najwyższych badanych dawek i ograniczona do przemijającego zmniejszenia masy ciała i konsumpcji pożywienia. Dawka, która nie powoduje uszkodzenia (NOAEL) dla toksyczności rozwojowej, najmniejsza badana dawka, związana jest z wielokrotną macierzyńską ekspozycją układową, która w przybliżeniu jest 19-krotnością wartości występującej u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki.

W dodatkowych badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików, dapagliflozynę podawano w odstępach zbieżnych z podstawowymi okresami organogenezy u każdego z gatunków. U królików nie obserwowano toksyczności macierzyńskiej ani rozwojowej po zastosowania żadnej badanej dawki; największej badanej dawce towarzyszyła wielokrotna ekspozycja układowa wynosząca 1191-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. U szczurów, dapagliflozyna nie wykazywała działania letalnego na zarodek jak i teratogenne przy ekspozycji do 1441-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)
Laktoza
Krospowidon (E1202)
Krzemu dwutlenek (E551)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Alu/Alu.

Opakowanie zawierające 10 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji.

Opakowanie zawierające 14, 28 i 98 tabletek powlekanych w blistrze z oznakowanymi dniami tygodnia, bez perforacji.

Opakowanie zawierające 30 x 1 lub 90 x 1 tabletek powlekanych w blistrze perforowanym, jednostkowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/795/006 14 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/007 28 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/008 98 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/009 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych
EU/1/12/795/010 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych
EU/1/12/795/011 10 tabletek powlekanych

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopad 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpień 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Niemcy

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Wielka Brytania

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Forxiga 5 mg:

Cukrzyca typu 1: Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu leczniczego, punkt 4.2).

Cukrzyca typu 2: Produkt leczniczy wydawany na receptę

Niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową: produkt leczniczy wydawany na receptę.

Forxiga 10 mg:

Cukrzyca typu 2: Produkt leczniczy wydawany na receptę.

Niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową: produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem nowego wskazania do stosowania dapagliflozyny u dorosłych w leczeniu niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 1 jako dodatku do insuliny u pacjentów z BMI ≥ 27 kg / m², gdy sama insulina nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii pomimo optymalnej insulinoterapii, w każdym Państwie Członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi uzgodnić z Narodowym Organem Kompetentnym treść i format materiałów edukacyjnych, w tym środków komunikacji, sposobów dystrybucji i wszelkich innych aspektów programu.

Materiały edukacyjne mają na celu dostarczenie wytycznych dotyczących zarządzania ryzykiem cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis, DKA) u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym Państwie Członkowskim, w którym dapagliflozyna jest wprowadzana do obrotu we wskazaniu do stosowania w cukrzycy typu 1, wszyscy pracownicy służby zdrowia oraz pacjenci / opiekunowie, którzy będą przepisywać, wydawać lub stosować produkt, mają dostęp do:

- Przewodnika dla Profesjonalnych Pracowników Opieki Zdrowotnej zawierającego listę kontrolną dla osoby uprawnionej do wydania recepty
- Poradnika pacjenta / opiekuna
- Karty ostrzeżeń dla pacjenta

Przewodnik dla Profesjonalnych Pracowników Opieki Zdrowotnej, w tym lista kontrolna dla lekarza przepisującego lek, powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Dapagliflozyna nie jest substytutem insuliny (i nie zmienia wrażliwości na insulinę).
- Ryzyko wystąpienia DKA zwiększa się w przypadku leczenia dapagliflozyną.
- W przypadku leczenia dapagliflozyną stężenie glukozy nie będzie odpowiednio odzwierciedlało zapotrzebowania na insulinę, a DKA może wystąpić u pacjentów leczonych dapagliflozyną, nawet jeśli stężenie glukozy we krwi jest niższe niż 14 mmol / l (250 mg / dl). Dlatego monitorowanie glikemii musi być uzupełnione monitorowaniem stężenia ciał ketonowych.
- Pacjenci z euglikemicznym DKA mogą potrzebować glukozy jako dodatku do standardowego leczenia DKA, a leczenie dapagliflozyną należy przerwać, jeśli wystąpi DKA.
- Wytyczne dla lekarza dotyczące oceny, czy pacjent kwalifikuje się do przepisania dapagliflozyny, np. kryteria doboru pacjentów, w tym przestrzeganie leczenia insuliną i próg insuliny, beta-hydroksymaślan pacjenta (BHB) $<0,6$ mmol / l lub poziom ciał ketonowych w moczu $<1+$, BMI ≥ 27 kg / m², brak czynników ryzyka DKA.
- Wytyczne dla lekarza dotyczące oceny, czy pacjent jest przygotowany i zaangażowany do wykonywania testów ketonowych przed leczeniem i w trakcie leczenia.
- Podsumowanie zaleceń dla pacjentów, w szczególności dotyczących pomiaru stężenia ciał ketonowych we krwi i zarządzania dniami chorobowymi.
- W przypadku użytkowników pomp: przepisanie dapagliflozyny tylko pacjentom doświadczonym w używaniu pompy, znających sposób postępowania podczas przerw w dostarczaniu insuliny przez pompę w przypadku jej awarii.
- Doradztwo w zakresie monitorowania poziomu ketonów przez pacjenta i ocenę jego przestrzegania z jednoczesnym ustaleniem bazowego poziomu ketonów od 1 do 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia oraz zapewnienie, że pacjent:
 - Otrzymał informacje/ szkolenie w zakresie testowania poziomu ciał ketonowych i interpretacji / działania na podstawie otrzymanych wyników.

- Jest chętny / zdolny do wykonania testów poziomu ciał ketonowych zgodnie z zaleceniami
- Jest odpowiednio poinformowany o zarządzaniu dniami chorobowymi
- Zapewnienie, że pacjent, przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną otrzymuje optymalną insulinoterapię
- Leczenie dapagliflozyną należy tymczasowo przerwać przed zabiegami chirurgicznymi lub w przypadku hospitalizacji z powodu ostrej, ciężkiej choroby.
- Jeśli dodanie do terapii dapagliflozyny prowadzi do znacznego zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę, należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w celu uniknięcia wysokiego ryzyka wystąpienia DKA.

Przewodnik dla pacjenta / opiekuna powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Dapagliflozyna nie jest substytutem insuliny
- DKA może wystąpić u pacjentów leczonych dapagliflozyną, nawet jeśli poziom glukozy we krwi jest poniżej 14 mmol / l (250 mg / dl), tj. wyjaśnienie pojęcia euglycemicznej DKA
- Objawy podmiotowe i przedmiotowe DKA - jeśli nie jest odpowiednio leczona, DKA może być ciężka i prowadzić do zgonu.
- Jak mierzyć poziom ciał ketonowych, jak interpretować wyniki i co zrobić w przypadku hiperketonemii / DKA (natychmiast skontaktować się z pracownikiem służby zdrowia, jeśli stężenie BHB > 0,6 mmol / l i występują objawy lub jeśli stężenie BHB > 1,5 mmol / l z objawami lub bez)
- Zmniejszenie dawki insuliny podczas leczenia powinno być wykonywane tylko wtedy, gdy jest to konieczne aby zapobiec hipoglikemii i z zachowaniem ostrożności, aby uniknąć ketozy i DKA
- Nie należy wprowadzać ograniczenia kalorycznego ani ograniczenia podaży węglowodanów podczas leczenia

Karta ostrzeżeń dla pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- Karta ostrzeżeń dla pacjenta powinna zostać przedstawiona każdemu pracownikowi służby zdrowia, z którym konsultuje się pacjent
- DKA może wystąpić u pacjentów leczonych dapagliflozyną, nawet jeśli stężenie glukozy we krwi jest niższe niż 14 mmol / l (250 mg / dl)
- Objawy podmiotowe i przedmiotowe DKA.
- Pacjenci z euglycemicznym DKA powinni otrzymywać glukozę, insulinę i płyny dla DKA; należy przerwać podawanie dapagliflozyny
- Należy tymczasowo przerwać stosowanie dapagliflozyny przed zabiegami chirurgicznymi lub hospitalizacją z powodu ostrej, ciężkiej choroby.
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego dapagliflozynę i "Nazwisko pacjenta".

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. PASS): W celu oszacowania częstości występowania DKA u pacjentów z cukrzycą typu 1 stosujących dapagliflozynę po implementacji dodatkowych działań minimalizacji ryzyka w Europie, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedstawić wyniki obserwacyjnego badania kohortowego z wykorzystaniem istniejących źródeł danych w krajach europejskich, w których dapagliflozyna zostanie wprowadzona do obrotu w leczeniu cukrzycy typu 1.	31/12/2026

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO 5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 5 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletkę zawiera dapagliflozyny propanodiól jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 x 1 tabletek powlekanych
90 x 1 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/795/001 14 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/002 28 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/003 98 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/004 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych
EU/1/12/795/005 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

forxiga 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PERFOROWANY 5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 5 mg tabletki
dapagliflozyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER, z oznakowanymi dniami tygodnia, BEZ PERFORACJI 5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 5 mg tabletki
dapagliflozyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek Wtorek Środa Czwartek Piątek Sobota Niedziela

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE 10 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 10 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletkę zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 10 mg dapagliflozyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 x 1 tabletek powlekanych
90 x 1 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB i DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/795/006 14 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/007 28 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/008 98 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/009 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych
EU/1/12/795/010 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych
EU/1/12/795/011 10 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

forxiga 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PERFOROWANY 10 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 10 mg tabletki
dapagliflozyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER, z oznakowanymi dniami tygodnia BEZ PERFORACJI 10 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 10 mg tabletki
dapagliflozyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek Wtorek Środa Czwartek Piątek Sobota Niedziela

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER BEZ PERFORACJI 10 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 10 mg tabletki
dapagliflozyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Forxiga 5 mg tabletki powlekane dapagliflozyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Forxiga i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Forxiga
3. Jak przyjmować lek Forxiga
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Forxiga
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Forxiga i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Forxiga

Lek Forxiga zawiera substancję czynną, dapagliflozynę. Należy do grupy leków nazywanych „inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2)”. Ich działanie polega na blokowaniu białka SGLT2 w nerkach. Dzięki zablokowaniu tego białka, cukier znajdujący się we krwi (glukoza), sól (sód) i woda są usuwane z organizmu z moczem.

W jakim celu stosuje się lek Forxiga

Lek Forxiga jest stosowany u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) w leczeniu:

- **Cukrzyca typu 1**
 - u pacjentów z nadwagą lub otyłością.
 - gdy cukrzyca typu 1 nie może być kontrolowana samą insuliną.
 - Lek Forxiga jest stosowany razem z insuliną.
- **Cukrzyca typu 2**
 - kiedy nie można uzyskać właściwej kontroli cukrzycy typu 2 po zastosowaniu diety i wysiłku fizycznego.
 - Lek Forxiga może być stosowany jako jedyny lek lub z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.
 - Istotne jest kontynuowanie diety i wysiłku fizycznego zaleconych przez lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.
- **Niewydolności serca**
 - u pacjentów z objawami spowodowanymi słabym pompowaniem krwi przez serce.

Czym jest cukrzyca i w jaki sposób lek Forxiga pomaga w jej leczeniu?

Są 2 typy cukrzycy:

- W cukrzycy typu 1 organizm prawie nie wytwarza insuliny.
- W cukrzycy typu 2 organizm nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny lub nie może wykorzystywać insuliny, którą wytwarza w odpowiedniej ilości.

- W obu typach cukrzyca prowadzi to do dużego stężenia cukru we krwi. Taka sytuacja może powodować poważne problemy, takie jak chorobę serca lub nerek, ślepotę oraz słabe krążenie krwi w ramionach i nogach.
- Działanie leku Forxiga polega na usuwaniu nadmiaru cukru z organizmu. Jeśli u pacjenta występuje cukrzyca typu 2, lek Forxiga może także zapobiegać chorobie serca.

Czym jest niewydolność serca i w jaki sposób lek Forxiga pomaga w jej leczeniu?

- Ten rodzaj niewydolności serca występuje, gdy serce jest osłabione i nie może pompować wystarczającej ilości krwi do płuc i reszty ciała. Taka sytuacja może prowadzić do poważnych konsekwencji medycznych i konieczności leczenia szpitalnego.
- Najczęstsze objawy niewydolności serca to uczucie duszności, uczucie zmęczenia lub bardzo dużego zmęczenia przez cały czas oraz obrzęki wokół kostek.
- Lek Forxiga pomaga chronić serce przed osłabieniem i łagodzi objawy. Może zmniejszać potrzebę zgłoszenia się do szpitala i pomóc niektórym pacjentom wydłużyć życie.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Forxiga

Kiedy nie stosować leku Forxiga

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na dapagliflozynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem:

Cukrzycowa kwasica ketonowa:

- Jeśli u pacjenta z cukrzycą wystąpią nudności lub wymioty, ból brzucha, silne pragnienie, szybkie i głębokie oddechy, splątanie, niezwykła senność lub zmęczenie, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu bądź szybka utrata masy ciała.
- Wyżej wymienione objawy mogą świadczyć o „cukrzycowej kwasicy ketonowej” – ciężkim, czasami zagrażającym życiu powikłaniu cukrzycy wynikającym ze zwiększonego stężenia „ciał ketonowych” w moczu lub krwi, co stwierdza się w badaniach.
- Ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej może zwiększać się w razie długotrwałego postu, nadmiernego spożycia alkoholu, odwodnienia, nagłego zmniejszenia dawki insuliny, lub zwiększonego zapotrzebowania na insulinę z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ciężkiej choroby.
- Podczas leczenia lekiem Forxiga cukrzycowa kwasica ketonowa może wystąpić nawet wówczas, gdy stężenie cukru we krwi jest prawidłowe.
- Ryzyko wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej jest różne w dwóch typach cukrzycy:
 - w cukrzycy typu 2 jest to rzadkie.
 - w cukrzycy typu 1 ryzyko jest większe – dzieje się tak, ponieważ organizm prawie nie wytwarza insuliny, a cukrzycowa kwasica ketonowa może wystąpić w przypadku nagłego spadku dawki insuliny (na przykład na skutek pominięcia dawki insuliny lub problemów z wstrzykiwaczem lub pompą insulinową).

Jeśli pacjent choruje na cukrzycę typu 1:

- Należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym o ryzyku cukrzycowej kwasicy ketonowej przed rozpoczęciem przyjmowania leku Forxiga.
- Lekarz prowadzący powie pacjentowi, kiedy należy zmierzyć stężenie związków ketonowych we krwi i co należy zrobić gdy dojdzie do zwiększenia ich stężenia:
 - W przypadku stężenia ciał ketonowych we krwi w zakresie od 0,6 do 1,5 mmol/l (lub zawartości ciał ketonowych w moczu oznaczonej +) może być konieczne przyjęcie dodatkowej insuliny, wypicie wody, a jeśli stężenie glukozy we krwi będzie prawidłowe lub obniżone – spożycie węglowodanów. Należy ponownie zmierzyć stężenie ciał ketonowych 2 godziny później. Należy niezwłocznie zasięgnąć porady medycznej i

przerwać stosowanie dapagliflozyny, jeśli stężenia utrzymują się na tym samym poziomie i nadal będą występować objawy.

- W przypadku oznaczonego stężenia ciał ketonowych we krwi w zakresie od 1,5 do 3,0 mmol/l (lub zawartości ciał ketonowych w moczu oznaczonej ++)
- u pacjenta może się rozwijać cukrzycowa kwasica ketonowa – należy wówczas natychmiast skonsultować się z lekarzem i przerwać przyjmowanie leku Forxiga. Może być konieczne przyjęcie dodatkowej insuliny, wypicie wody, a jeśli stężenie glukozy we krwi będzie prawidłowe lub obniżone – spożycie węglowodanów. Należy ponownie zmierzyć stężenie ciał ketonowych 2 godziny później.
- W przypadku oznaczonego stężenia ciał ketonowych we krwi powyżej 3,0 mmol/l (lub zawartości ciał ketonowych w moczu oznaczonej +++)
- u pacjenta prawdopodobnie rozwinęła się cukrzycowa kwasica ketonowa – należy wówczas bezzwłocznie udać się na szpitalny oddział ratunkowy i przerwać przyjmowanie leku Forxiga. może być konieczne przyjęcie dodatkowej insuliny, wypicie wody, a jeśli stężenie glukozy we krwi będzie prawidłowe lub obniżone – spożycie węglowodanów.

W razie podejrzenia, że u pacjenta rozwinęła się cukrzycowa kwasica ketonowa, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala i nie przyjmować tego leku.

Martwicze zapalenie powięzi krocza:

- Jeśli u pacjenta wystąpi zespół takich objawów, jak ból, wrażliwość na dotyk, zaczerwienienie lub obrzęk zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem, z jednoczesną gorączką lub ogólnie złym samopoczuciem, należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Mogą to być objawy rzadkiego, ale ciężkiego lub nawet zagrażającego życiu zakażenia, zwanego martwiczym zapaleniem powięzi krocza lub zgorzelą Fourniera, prowadzącego do uszkodzenia tkanki podskórnej. Konieczne jest niezwłoczne rozpoczęcie leczenia zgorzeli Fourniera.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Forxiga należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta z cukrzycą występują choroby nerek – lekarz może zalecić stosowanie dodatkowego lub innego leku w celu kontrolowania stężenia cukru we krwi.
- jeśli u pacjenta występuje cukrzyca typu 1 i niewydolność serca – lekarz może zalecić stosowanie innego leku w leczeniu niewydolności serca.
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby.
- jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie tętnicze (leki przeciwnadciśnieniowe) i ma niskie ciśnienie tętnicze w wywiadzie (hipotensja). Więcej informacji podano poniżej, w akapicie „Inne leki i Forxiga”.
- jeśli pacjent ma bardzo duże stężenia cukru we krwi, przez co jest odwodniony (utrata zbyt dużej ilości płynów). Możliwe objawy nadmiernej utraty płynów wymienione są w punkcie 4. Przed rozpoczęciem stosowania leku należy poinformować lekarza, jeśli wystąpił którykolwiek z wymienionych objawów.
- jeśli u pacjenta występują nudności, wymioty lub gorączka lub jeśli pacjent nie jest zdolny do jedzenia lub picia. Może to powodować odwodnienie. Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Forxiga do chwili poprawy stanu pacjenta, aby zapobiec odwodnieniu.
- jeśli u pacjenta często występują zakażenia układu moczowego.

Jeśli którekolwiek z ostrzeżeń dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest pewien), należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Forxiga.

Cukrzyca i pielęgnacja stóp

U pacjentów z cukrzycą ważne jest regularne kontrolowanie stanu stóp oraz przestrzeganie wszelkich zaleceń dotyczących pielęgnacji stóp udzielanych przez lekarza.

Kontrola czynności nerek

U pacjentów z cukrzycą należy skontrolować pracę nerek przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia lekiem Forxiga.

Glukoza w moczu

Ze względu na mechanizm działania leku Forxiga, badania laboratoryjne mogą wykazać obecność cukru (glukozy) w moczu.

Dzieci i młodzież

Lek Forxiga nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ponieważ nie prowadzono badań w tej grupie wiekowej.

Inne leki i Forxiga

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi:

- jeśli pacjent stosuje leki pomagające usunąć wodę z organizmu (diuretyki).
- jeśli pacjent choruje na cukrzycę typu 2 i przyjmuje inne leki zmniejszające stężenie cukru we krwi, takie jak insulina lub pochodna sulfonilomocznika. Lekarz może zalecić zmniejszenie dawek innych leków, aby zapobiec wystąpieniu zbyt małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii).

Jeśli pacjent przyjmuje lek Forxiga z powodu cukrzycy typu 1, ważne jest nieprzerwanie stosowania insuliny.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, planuje ciążę lub karmi piersią, przed zastosowaniem leku Forxiga należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, powinna przerwać stosowanie leku Forxiga, ponieważ nie zaleca się jego stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Należy skonsultować się z lekarzem, aby ustalić najlepszy sposób kontroli glikemii podczas ciąży.

Jeśli pacjentka karmi lub chciałaby karmić piersią, powinna o tym powiedzieć lekarzowi, zanim zacznie przyjmować lek Forxiga. Nie należy stosować leku Forxiga podczas karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka karmiących matek.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Forxiga nie ma wpływu lub wpływ ten jest nieznaczny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Stosowanie tego leku wraz z innymi lekami, takimi jak pochodna sulfonilomocznika lub insulina, może spowodować nadmierne zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia), objawiające się drżeniem mięśni, nadmierną potliwością i zaburzeniami widzenia, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli po przyjęciu leku Forxiga pacjent czuje się oszołomiony lub ma zawroty głowy.

Lek Forxiga zawiera laktozę

Lek Forxiga zawiera laktozę (cukier zawarty w mleku). Jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem leku.

3. Jak stosować lek Forxiga

Lek Forxiga należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Jaką ilość leku stosować

Jeśli pacjent przyjmuje lek Forxiga z powodu cukrzycy typu 1:

- Zalecana dawka to jedna 5 mg tabletką raz na dobę.

Jeśli pacjent przyjmuje lek Forxiga z powodu cukrzycy typu 2 lub niewydolności serca:

- Zalecana dawka to jedna 10 mg tabletką raz na dobę.
- Lekarz może zalecić rozpoczęcie leczenia od dawki 5 mg, jeśli u pacjenta występują choroby wątroby.
- Lekarz przepisze dawkę właściwą dla pacjenta.

Stosowanie leku

- Tabletkę należy połknąć w całości popijając połową szklanki wody.
- Tabletki można zażywać w trakcie i między posiłkami.
- Tabletkę można zażywać o każdej porze dnia. Jednak należy postarać się zażywać ją o tej samej porze każdego dnia. To pomoże pamiętać o jej zastosowaniu.

Lekarz może zalecić stosowanie leku Forxiga wraz z innymi lekami. Należy pamiętać, aby stosować te leki zgodnie z zaleceniami lekarza. Pomoże to uzyskać najlepsze wyniki leczenia.

Dieta i ćwiczenia fizyczne mogą pomóc organizmowi pacjenta lepiej wykorzystać cukier zawarty we krwi. U pacjentów z cukrzycą ważne jest, by przestrzegać wszelkich diet i programu ćwiczeń fizycznych zaleconych przez lekarza prowadzącego podczas przyjmowania leku Forxiga.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Forxiga

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Forxiga, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub udać do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie przyjęcia leku Forxiga

Sposób postępowania w przypadku pominięcia dawki, w zależności od czasu, który pozostał do przyjęcia następnej dawki.

- Jeśli do zastosowania następnej dawki pozostało 12 godzin i więcej, należy zastosować lek Forxiga, jak tylko pacjent sobie o tym przypomni. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Jeśli do zastosowania następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, należy pominąć zapomnianą dawkę. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Forxiga

Nie należy przerywać stosowania leku Forxiga bez porozumienia z lekarzem. Jeśli u pacjenta występuje cukrzyca, stężenie cukru we krwi może się zwiększyć po odstawieniu leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- **obrzęk naczynioruchowy**, obserwowany bardzo rzadko (może wystąpić z częstością do 1 na 10 000 osób).
Objawy obrzęku naczynioruchowego:
 - obrzęk twarzy, języka lub gardła
 - trudności z połykaniem
 - pokrzywka i utrudnione oddychanie

- **cukrzycowa kwasica ketonowa** - jest ona częsta u pacjentów z cukrzycą typu 1 (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób) i rzadka u pacjentów z cukrzycą typu 2 (może wystąpić u 1 na 1000 osób).

Objawy kwasicy ketonowej (patrz także punkt 2 Ostrzeżenia i środki ostrożności):

- zwiększone stężenie „ciał ketonowych” w moczu lub we krwi
- nudności lub wymioty
- ból brzucha
- silne pragnienie
- szybkie i głębokie oddechy
- splątanie
- nietypowa senność lub zmęczenie
- słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu.
- szybka utrata masy ciała

Może ona wystąpić niezależnie od stężenia cukru we krwi. Lekarz może zdecydować o wstrzymaniu lub zaprzestaniu stosowania leku Forxiga.

- **martwicze zapalenie powięzi krocza** lub inaczej zgorzel Fourniera, ciężkie zakażenie tkanek miękkich zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem, obserwowane bardzo rzadko.

Należy przerwać stosowanie leku Forxiga i natychmiast skonsultować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych ciężkich objawów niepożądanych:

- **zakażenia układu moczowego**, co zdarza się często (może wystąpić z częstością do 1 na 10 osób).

Objawy ostrego zakażenia układu moczowego:

- gorączka i (lub) dreszcze
- uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- ból pleców lub boku.

Niezbyt często u pacjenta może pojawić się krew w moczu, należy wówczas niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- **małe stężenie cukru we krwi** (hipoglikemia), co się zdarza bardzo często (może wystąpić u ponad 1 na 10 osób) – u pacjentów z cukrzycą stosujących ten lek z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną

Objawy małego stężenia cukru we krwi:

- drżenia, pocenie, uczucie niepokoju, przyspieszony rytm serca
- uczucie głodu, ból głowy, zaburzenia widzenia
- zmiany nastroju lub uczucie splątania.

Lekarz poinformuje jak należy leczyć za małe stężenie cukru we krwi i jak postępować, jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów niepożądanych.

Inne działanie niepożądane podczas stosowania leku Forxiga:

Często

- zakażenia (pleśniawki) penisa lub pochwy (np. podrażnienie, świąd, nietypowa wydzielina lub przykry zapach)
- ból pleców
- nadmierne wydalenie moczu lub potrzeba częstszego oddawania moczu
- zmiany stężenia cholesterolu lub tłuszczu we krwi (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych)
- zwiększenie ilości czerwonych krwinek (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych)
- obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych) na początku leczenia

- zawroty głowy
- wysypka

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- utrata zbyt dużej ilości płynów z organizmu (odwodnienie, którego objawy mogą obejmować dużą suchość lub lepkość w ustach, wydalanie małej ilości moczu lub niewydalenie moczu lub szybkie bicie serca)
- pragnienie
- zaparcia
- wstawanie w nocy, aby oddać mocz
- suchość w ustach
- zmniejszenie masy ciała
- zwiększenie stężenia kreatyniny (stwierdzone w laboratoryjnych badaniach krwi) na początku leczenia
- zwiększenie stężenia mocznika (stwierdzone w laboratoryjnych testach krwi)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Forxiga

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub kartoniku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Forxiga

- Substancją czynną leku jest dapagliflozyna.
Jedna tabletkowa powlekana Forxiga 5 mg zawiera dapagliflozyny propanodiolu jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny.
- Inne składniki leku to
 - Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna (E460i), laktoza (patrz punkt 2 „Lek Forxiga zawiera laktozę”, krospowidon (E1202), krzemu dwutlenek (E551), magnezu stearynian (E470b).
 - Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Forxiga i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku Forxiga 5 mg są żółte i okrągłe, o średnicy 0,7 cm. Z jednej strony są oznaczone „5”, z drugiej strony „1427”.

Lek Forxiga 5 mg jest dostępny w blisterach z folii aluminiowej w opakowaniach zawierających 14, 28 lub 98 tabletek powlekanych w blisterze bez perforacji, z oznakowanymi dniami tygodnia i 30x1 lub 90x1 tabletek powlekanych w blisterze perforowanym, jednostkowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Niemcy

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Wielka Brytania

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Österreich

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Forxiga 10 mg tabletki powlekane dapagliflozyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Forxiga i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Forxiga
3. Jak przyjmować lek Forxiga
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Forxiga
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Forxiga i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Forxiga

Lek Forxiga zawiera substancję czynną, dapagliflozynę. Należy do grupy leków nazywanych „inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2)”. Ich działanie polega na blokowaniu białka SGLT2 w nerkach. Dzięki zablokowaniu tego białka, cukier znajdujący się we krwi (glukoza), sól (sód) i woda są usuwane z organizmu z moczem.

W jakim celu stosuje się lek Forxiga

Lek Forxiga jest stosowany u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) w leczeniu:

- **Cukrzyca typu 2**
 - kiedy nie można uzyskać właściwej kontroli cukrzycy typu 2 po zastosowaniu diety i wysiłku fizycznego.
 - Lek Forxiga może być stosowany jako jedyny lek lub z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.
 - Istotne jest kontynuowanie diety i wysiłku fizycznego zaleconych przez lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.
- **Niewydolności serca**
 - u pacjentów z objawami spowodowanymi słabym pompowaniem krwi przez serce.

Czym jest cukrzyca typu 2 i w jaki sposób lek Forxiga pomaga w jej leczeniu?

- W cukrzycy typu 2 organizm nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny lub nie może wykorzystywać insuliny, którą wytwarza w odpowiedniej ilości. Taka sytuacja może powodować poważne problemy, takie jak chorobę serca lub nerek, ślepotę oraz słabe krążenie krwi w ramionach i nogach.
- Działanie leku Forxiga polega na usuwaniu nadmiaru cukru z organizmu. Lek Forxiga może także zapobiegać chorobie serca.

Czym jest niewydolność serca i w jaki sposób lek Forxiga pomaga w jej leczeniu?

- Ten rodzaj niewydolności serca występuje, gdy serce jest osłabione i nie może pompować wystarczającej ilości krwi do płuc i reszty ciała. Taka sytuacja może prowadzić do poważnych konsekwencji medycznych i konieczności leczenia szpitalnego.
- Najczęstsze objawy niewydolności serca to uczucie duszności, uczucie zmęczenia lub bardzo dużego zmęczenia przez cały czas oraz obrzęki wokół kostek.
- Lek Forxiga pomaga chronić serce przed osłabieniem i łagodzi objawy. Może zmniejszać potrzebę zgłoszenia się do szpitala i pomóc niektórym pacjentom wydłużyć życie.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Forxiga

Kiedy nie stosować leku Forxiga

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na dapagliflozynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem:

Cukrzycowa kwasica ketonowa:

- Jeśli u pacjenta z cukrzycą wystąpią nudności lub wymioty, ból brzucha, silne pragnienie, szybkie i głębokie oddechy, splątanie, niezwykła senność lub zmęczenie, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu bądź szybka utrata masy ciała.
- Wyżej wymienione objawy mogą świadczyć o „cukrzycowej kwasicy ketonowej” –ciężkim, czasami zagrażającym życiu powikłaniu cukrzycy wynikającym ze zwiększonego stężenia „ciał ketonowych” w moczu lub krwi, co stwierdza się w badaniach.
- Ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej może zwiększać się w razie długotrwałego postu, nadmiernego spożycia alkoholu, odwodnienia, nagłego zmniejszenia dawki insuliny, lub zwiększonego zapotrzebowania na insulinę z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ciężkiej choroby.
- Podczas leczenia lekiem Forxiga cukrzycowa kwasica ketonowa może wystąpić nawet wówczas, gdy stężenie cukru we krwi jest prawidłowe.

Jeśli pacjent podejrzewa, że występuje u niego cukrzycowa kwasica ketonowa, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub z najbliższym szpitalem i nie przyjmować tego leku.

Martwicze zapalenie powięzi krocza:

- Jeśli u pacjenta wystąpi zespół takich objawów, jak ból, wrażliwość na dotyk, zaczerwienienie lub obrzęk zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem, z jednoczesną gorączką lub ogólnie złym samopoczuciem, należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Mogą to być objawy rzadkiego, ale ciężkiego lub nawet zagrażającego życiu zakażenia, zwanego martwiczym zapaleniem powięzi krocza lub zgorzelą Fourniera, prowadzącego do uszkodzenia tkanki podskórnej. Konieczne jest niezwłoczne rozpoczęcie leczenia zgorzeli Fourniera.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Forxiga należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent ma „cukrzycę typu 1”- typ cukrzycy, który zazwyczaj dotyczy osób młodych, których ciało nie produkuje żadnej insuliny.
- jeśli u pacjenta z cukrzycą występują choroby nerek – lekarz może zalecić stosowanie dodatkowego lub innego leku w celu kontrolowania stężenia cukru we krwi.
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby – lekarz może rozpocząć leczenie od mniejszej dawki.
- jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie tętnicze (leki przeciwnadciśnieniowe) i ma niskie ciśnienie tętnicze w wywiadzie (hipotensja). Więcej informacji podano poniżej, w akapicie „Inne leki i Forxiga”.

- jeśli pacjent ma bardzo duże stężenia cukru we krwi, przez co jest odwodniony (utrata zbyt dużej ilości płynów). Możliwe objawy nadmiernej utraty płynów wymienione są w punkcie 4. Przed rozpoczęciem stosowania leku należy poinformować lekarza, jeśli wystąpił którykolwiek z wymienionych objawów.
- jeśli u pacjenta występują nudności, wymioty lub gorączka lub jeśli pacjent nie jest zdolny do jedzenia lub picia. Może to powodować odwodnienie. Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Forxiga do chwili poprawy stanu pacjenta, aby zapobiec odwodnieniu.
- jeśli u pacjenta często występują zakażenia układu moczowego.

Jeśli którekolwiek z ostrzeżeń dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest pewien), należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Forxiga.

Cukrzyca i pielęgnacja stóp

U pacjentów z cukrzycą ważne jest regularne kontrolowanie stanu stóp oraz przestrzeganie wszelkich zaleceń dotyczących pielęgnacji stóp udzielanych przez lekarza.

Kontrola czynności nerek

U pacjentów z cukrzycą należy skontrolować pracę nerek przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia lekiem Forxiga.

Głukoza w moczu

Ze względu na mechanizm działania leku Forxiga, badania laboratoryjne mogą wykazać obecność cukru (glukozy) w moczu.

Dzieci i młodzież

Lek Forxiga nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ponieważ nie prowadzono badań w tej grupie wiekowej.

Inne leki i Forxiga

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi:

- jeśli pacjent stosuje leki pomagające usunąć wodę z organizmu (diuretyki).
- jeśli pacjent choruje na cukrzycę typu 2 i przyjmuje inne leki zmniejszające stężenie cukru we krwi, takie jak insulina lub pochodna sulfonilomocznika. Lekarz może zalecić zmniejszenie dawek innych leków, aby zapobiec wystąpieniu zbyt małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, planuje ciążę lub karmi piersią, przed zastosowaniem leku Forxiga należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, powinna przerwać stosowanie leku Forxiga, ponieważ nie zaleca się jego stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Należy skonsultować się z lekarzem, aby ustalić najlepszy sposób kontroli glikemii podczas ciąży.

Jeśli pacjentka karmi lub chciałaby karmić piersią, powinna o tym powiedzieć lekarzowi, zanim zacznie przyjmować lek Forxiga. Nie należy stosować leku Forxiga podczas karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka karmiących matek.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Forxiga nie ma wpływu lub wpływ ten jest nieznaczny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Stosowanie tego leku wraz z innymi lekami, takimi jak pochodna sulfonilomocznika lub insulina, może spowodować nadmierne zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia), objawiające się drżeniem mięśni, nadmierną potliwością i zaburzeniami widzenia, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli po przyjęciu leku Forxiga pacjent czuje się oszołomiony lub ma zawroty głowy.

Lek Forxiga zawiera laktozę

Lek Forxiga zawiera laktozę (cukier zawarty w mleku). Jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem leku.

3. Jak stosować lek Forxiga

Lek Forxiga należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Jaką ilość leku stosować

- Zalecana dawka to jedna 10 mg tabletką raz na dobę.
- Lekarz może zalecić rozpoczęcie leczenia od dawki 5 mg, jeśli u pacjenta występują choroby wątroby.
- Lekarz przepisze dawkę właściwą dla pacjenta.

Stosowanie leku

- Tabletkę należy połknąć w całości popijając połową szklanki wody.
- Tabletki można zażywać w trakcie i między posiłkami.
- Tabletkę można zażywać o każdej porze dnia. Jednak należy postarać się zażywać ją o tej samej porze każdego dnia. To pomoże pamiętać o jej zastosowaniu.

Lekarz może zalecić stosowanie leku Forxiga wraz z innymi lekami. Należy pamiętać, aby stosować te leki zgodnie z zaleceniami lekarza. Pomoże to uzyskać najlepsze wyniki leczenia.

Dieta i ćwiczenia fizyczne mogą pomóc organizmowi pacjenta lepiej wykorzystać cukier zawarty we krwi. U pacjentów z cukrzycą ważne jest, by przestrzegać wszelkich diet i programu ćwiczeń fizycznych zaleconych przez lekarza prowadzącego podczas przyjmowania leku Forxiga.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Forxiga

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Forxiga, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub udać do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie przyjęcia leku Forxiga

Sposób postępowania w przypadku pominięcia dawki, w zależności od czasu, który pozostał do przyjęcia następnej dawki.

- Jeśli do zastosowania następnej dawki pozostało 12 godzin i więcej, należy zastosować lek Forxiga, jak tylko pacjent sobie o tym przypomni. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Jeśli do zastosowania następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, należy pominąć zapomnianą dawkę. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Forxiga

Nie należy przerywać stosowania leku Forxiga bez porozumienia z lekarzem. U pacjentów z cukrzycą stężenie cukru we krwi może się zwiększyć po odstawieniu leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- **obrzęk naczynioruchowy**, obserwowany bardzo rzadko (może wystąpić z częstością do 1 na 10 000 osób).
Objawy obrzęku naczynioruchowego:
 - obrzęk twarzy, języka lub gardła
 - trudności z połykaniem
 - pokrzywka i utrudnione oddychanie
- **cukrzycowa kwasica ketonowa** - jest ona rzadka u pacjentów z cukrzycą typu 2 (może wystąpić u 1 na 1000 osób).
Objawy kwasicy ketonowej (patrz także punkt 2 Ostrzeżenia i środki ostrożności):
 - zwiększone stężenie „ciał ketonowych” w moczu lub we krwi
 - nudności lub wymioty
 - ból brzucha
 - silne pragnienie
 - szybkie i głębokie oddechy
 - splątanie
 - nietypowa senność lub zmęczenie
 - słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu.
 - szybka utrata masy ciała

Może ona wystąpić niezależnie od stężenia cukru we krwi. Lekarz może zdecydować o wstrzymaniu lub zaprzestaniu stosowania leku Forxiga.

- **martwicze zapalenie powięzi krocza** lub inaczej zgorzel Fourniera, ciężkie zakażenie tkanek miękkich zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem, obserwowane bardzo rzadko.

Należy przerwać stosowanie leku Forxiga i natychmiast skonsultować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych ciężkich objawów niepożądanych:

- **zakażenia układu moczowego**, co zdarza się często (może wystąpić z częstością do 1 na 10 osób).

Objawy ostrego zakażenia układu moczowego:

- gorączka i (lub) dreszcze
- uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- ból pleców lub boku.

Niezbyt często u pacjenta może pojawić się krew w moczu, należy wówczas niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- **małe stężenie cukru we krwi** (hipoglikemia), co się zdarza bardzo często (może wystąpić u ponad 1 na 10 osób) – u pacjentów z cukrzycą stosujących ten lek z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną
Objawy małego stężenia cukru we krwi:
 - drżenia, pocenie, uczucie niepokoju, przyspieszony rytm serca
 - uczucie głodu, ból głowy, zaburzenia widzenia
 - zmiany nastroju lub uczucie splątania.

Lekarz poinformuje jak należy leczyć za małe stężenie cukru we krwi i jak postępować, jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów niepożądanych.

Inne działanie niepożądane podczas stosowania leku Forxiga:

Często

- zakażenia (pleśniawki) penisa lub pochwy (np. podrażnienie, świąd, nietypowa wydzielina lub przykry zapach)
- ból pleców
- nadmierne wydalanie moczu lub potrzeba częstszego oddawania moczu
- zmiany stężenia cholesterolu lub tłuszczu we krwi (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych)
- zwiększenie ilości czerwonych krwinek (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych)
- obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych) na początku leczenia
- zawroty głowy
- wysypka

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- utrata zbyt dużej ilości płynów z organizmu (odwodnienie, którego objawy mogą obejmować dużą suchość lub lepkość w ustach, wydalanie małej ilości moczu lub niewydalenie moczu lub szybkie bicie serca)
- pragnienie
- zaparcia
- wstawanie w nocy, aby oddać mocz
- suchość w ustach
- zmniejszenie masy ciała
- zwiększenie stężenia kreatyniny (stwierdzone w laboratoryjnych badaniach krwi) na początku leczenia
- zwiększenie stężenia mocznika (stwierdzone w laboratoryjnych testach krwi)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Forxiga

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub kartoniku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Forxiga

- Substancją czynną leku jest dapagliflozyna. Jedna tabletką powlekana Forxiga 10 mg zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 10 mg dapagliflozyny.
- Inne składniki leku to

- Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna (E460i), laktoza (patrz punkt 2 „Lek Forxiga zawiera laktozę”, krospowidon (E1202), krzemu dwutlenek (E551), magnezu stearynian (E470b).
- Otoczkę tabletki: alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Forxiga i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku Forxiga 10 mg są żółte i romboidalne, o wymiarach 1,1 x 0,8 cm. Z jednej strony są oznaczone „10”, z drugiej strony „1428”.

Lek Forxiga 10 mg jest dostępny w blistrach z folii aluminiowej w opakowaniach zawierających 10 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji, 14, 28 lub 98 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji, z oznakowanymi dniami tygodnia i 30x1 lub 90x1 tabletek powlekanych w blistrze perforowanym, jednostkowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Niemcy

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Wielka Brytania

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

ANEKS IV

WNIOSKI DOTYCZĄCE PRYZNANIA ROCZNEGO PRAWA DO WYŁĄCZNOŚCI DANYCH PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **rocznego prawa do wyłączności danych**

CHMP dokonał oceny danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, z uwzględnieniem przepisów wnikających z art. 14 ust. 11 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, i uznaje, że nowe wskazanie terapeutyczne przynosi istotne korzyści kliniczne w porównaniu z obecnymi terapiami, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.