

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Forxiga 5 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje dapagliflozin propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 5 mg dapagliflozina.

### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 5 mg tableta vsebuje 25 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rumene, bikonveksne, okrogle, filmsko obložene tablete s premerom 0,7 cm in z vtisnjeno oznako "5" na eni strani ter "1427" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Sladkorna bolezen tipa 2

Zdravilo Forxiga je indicirano pri odraslih za zdravljenje nezadostno urejene sladkorne bolezni tipa 2 kot dodatek dieti in telesni dejavnosti

- kot samostojno zdravljenje (monoterapija), če metformin zaradi intolerance ni primeren.
- kot dodatek drugim zdravilom za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2.

Za rezultate študij o kombinacijah zdravil, učinkih na urejenost glikemije, srčno-žilnih dogodkih in proučevanih populacijah glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1.

#### Sladkorna bolezen tipa 1

Zdravilo Forxiga je indicirano pri odraslih za zdravljenje nezadostno urejene sladkorne bolezni tipa 1 kot dodatek insulinu pri bolnikih z ITM  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, če insulin ne zagotavlja ustrezne urejenosti glikemije kljub optimalnemu insulinskemu zdravljenju.

#### Srčno popuščanje

Zdravilo Forxiga je indicirano pri odraslih za zdravljenje simptomatskega kroničnega srčnega popuščenja z zmanjšanim iztisnim deležem.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### Sladkorna bolezen tipa 2

Priporočeni odmerek je 10 mg dapagliflozina enkrat na dan.

Kadar se dapagliflozin uporablja v kombinaciji z insulinom ali z zdravili, ki spodbujajo izločanje insulina, kot so sulfonilsečnine, je za zmanjšanje tveganja za pojav hipoglikemije treba razmisliti o manjšem odmerku insulina oziroma zdravila, ki spodbuja izločanje insulina (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

#### Sladkorna bolezen tipa 1

Zdravljenje z zdravilom Forxiga morajo uvesti in nadzorovati specialisti za sladkorno bolezen tipa 1.

Priporočeni odmerek je 5 mg enkrat na dan.

Dapagliflozin se sme uporabljati le kot dodatek insulinu.

#### *Pred uvedbo zdravljenja z dapagliflozinom*

- Oceniti je treba dejavnike tveganja za diabetično ketoacidozo (DKA) (glejte poglavje 4.4).
- Zagotoviti je treba, da je koncentracija ketonov normalna. Če so ketoni zvišani (beta-hidroksibutirat v krvi več kot 0,6 mmol/l ali ketoni v urinu en križ (+)), se zdravljenja z dapagliflozinom ne sme uvesti, dokler koncentracija ketonov ni normalna (glejte poglavje 4.4).
- Zagotoviti je treba, da je bolnik sposoben kontrolirati koncentracijo ketonov.
- Priporočljivo je, da bolniki v enem do dveh tednih pred uvedbo zdravljenja z dapagliflozinom večkrat izmerijo izhodiščne koncentracije ketonov; seznaniti se morajo tudi s tem, kako njihovo vedenje in okoliščine vplivajo na koncentracijo ketonov.
- Bolnike je treba na namenskem izobraževalnem srečanju seznaniti s tveganjem za DKA, prepoznavo dejavnikov tveganja za DKA ter njenih znakov in simptomov, kako in kdaj kontrolirati koncentracijo ketonov in kako ukrepati, če je koncentracija ketonov zvišana (glejte poglavje 4.4).
- Pri bolnikih z zmanjšanjem volumna (dehidracijo) je priporočljivo to stanje odpraviti pred uvedbo dapagliflozina (glejte poglavje 4.4).

Da bi se izognili hipoglikemiji po prvem odmerku dapagliflozina, je treba razmisliti o 20-odstotnem zmanjšanju prvega odmerka bolusnega insulina ob obroku. Naslednje bolusne odmerke je treba prilagoditi individualno glede na rezultate glukoze v krvi. Odmerka bazalnega insulina ob uvedbi dapagliflozina ni treba zmanjšati. Pozneje je treba bazalni insulin prilagajati glede na rezultate glukoze v krvi. Če je zmanjšanje odmerka insulina potrebno, ga je treba izvesti previdno, da bi preprečili ketozo in DKA.

#### *Spremljanje ketonov med zdravljenjem*

V prvem enem do prvih dveh tednih zdravljenja z dapagliflozinom je treba ketone redno spremljati, nato je treba pogostnost spremljanja koncentracije ketonov prilagoditi individualno, glede na bolnikov življenjski slog in/ali dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.4).

Bolnike je treba seznaniti, kako naj ukrepajo, če je koncentracija ketonov zvišana. Priporočeno ukrepanje je navedeno v preglednici 1. Meritve koncentracije ketonov v krvi imajo prednost pred meritvami v urinu.

**Preglednica 1**

<b>Klinični stadij</b>	<b>Ketoni v krvi (beta-hidroksibutirat)</b>	<b>Ketoni v urinu</b>	<b>Ukrepanje</b>
Ketonemija	0,6-1,5 mmol/l	Sled ali malo +	Bolnik bo morda potreboval dodaten insulin in pitje vode. Bolnik mora meriti glukozo v krvi in razmisliti o zaužitju dodatnih ogljikovih hidratov, če je koncentracija glukoze normalna ali nizka.  Koncentracijo ketonov mora ponovno izmeriti po dveh urah.  Bolnik mora nemudoma poiskati zdravniški nasvet in prenehati jemati dapagliflozin, če koncentracija traja in so prisotni simptomi.
Grozeča DKA	> 1,5-3,0 mmol/l	Zmerno ++	Bolnik mora nemudoma poiskati zdravniški nasvet in prenehati jemati dapagliflozin.  Bolnik bo morda potreboval dodaten insulin in pitje vode. Bolnik mora meriti glukozo v krvi in razmisliti o zaužitju dodatnih ogljikovih hidratov, če je koncentracija glukoze normalna ali nizka.  Koncentracijo ketonov mora ponovno izmeriti po dveh urah.
Verjetna DKA	> 3,0 mmol/l	Veliko do zelo veliko +++ / ++++	Bolnik mora brez odlašanja obiskati nujno medicinsko pomoč in mora prenehati jemati dapagliflozin.  Bolnik bo morda potreboval dodaten insulin in pitje vode. Bolnik mora meriti glukozo v krvi in razmisliti o zaužitju dodatnih ogljikovih hidratov, če je koncentracija glukoze normalna ali nizka.

*Srčno popuščanje*

Priporočeni odmerek je 10 mg dapagliflozina enkrat na dan.

V študiji DAPA-HF so dapagliflozin uporabljali skupaj z drugimi zdraviljenji za srčno popuščanje (glejte poglavje 5.1).

*Posebne skupine bolnikov**Zdravljenje sladkorne bolezni pri bolnikih z okvaro ledvic*

Glikemična učinkovitost zdravila Forxiga je odvisna od delovanja ledvic, zato se tega zdravila ne sme uvesti za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih, ki imajo hitrost glomerulne filtracije

[GFR] < 60 ml/min. Zdravljenje je treba prekiniti pri GFR trajno pod 45 ml/min (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Prilagoditev odmerka glede na delovanje ledvic ni potrebna.

#### *Zdravljenje srčnega popuščanja pri bolnikih z okvaro ledvic*

Prilagoditev odmerka glede na delovanje ledvic ni potrebna (glejte poglavje 4.4).

Izkušenj z uporabo dapagliflozina za zdravljenje srčnega popuščanja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) je malo.

#### *Okvara jeter*

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je priporočljiva uporaba začetnega odmerka 5 mg. Če bolnik odmerek dobro prenaša, se lahko ta poveča na 10 mg, če je to indicirano (glejte poglavja 4.1 Povzetka glavnih značilnosti zdravila za 10 mg, 4.4 in 5.2).

#### *Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1*

Zdravilo Forxiga 10 mg ni priporočljivo za zdravljenje srčnega popuščanja pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 (glejte poglavje 4.4).

#### *Starejši (≥ 65 let)*

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost dapagliflozina pri otrocih, starih 0 do < 18 let še nista bili ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Zdravilo Forxiga se jemlje peroralno, enkrat na dan, kadar koli tekom dneva, s hrano ali brez nje. Tablete je treba zaužiti cele.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Okvara ledvic

##### Zdravljenje sladkorne bolezni

Glikemična učinkovitost dapagliflozina je odvisna od delovanja ledvic in je pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic zmanjšana, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa je učinkovitost verjetno odsotna (glejte poglavja 4.2, 5.1 in 5.2). Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min), je v primerjavi s placebom večji delež oseb, zdravljenih z dapagliflozinom, imel neželene učinke povečanja kreatinina, fosforja, parathormona (PTH) in hipotenzijo.

Zdravila Forxiga se za izboljšanje urejenosti glikemije v okviru zdravljenja sladkorne bolezni ne sme uvesti pri bolnikih, ki imajo GFR < 60 ml/min. Zdravljenje je treba prekiniti pri GFR trajno pod 45 ml/min. Zdravilo Forxiga ni bilo raziskano pri hudi okvari ledvic (GFR < 30 ml/min) ali pri končni odpovedi ledvic (ESRD – end-stage renal disease).

Priporočljivo je redno spremljanje delovanja ledvic kot sledi:

- Pred začetkom zdravljenja z dapagliflozinom in nato vsaj enkrat letno (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

- Pred začetkom sočasnega zdravljenja z zdravili, ki lahko zmanjšajo delovanje ledvic in periodično potem.
- V primeru delovanja ledvic z GFR < 60 ml/min vsaj 2 do 4-krat na leto.

#### Zdravljenje srčnega popuščanja

Izkušenj z uporabo dapagliflozina za zdravljenje srčnega popuščanja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) je malo.

Pri bolnikih, ki prejemajo dapagliflozin za zdravljenje srčnega popuščanja in za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, je treba razmisliti o dodatnem zdravljenju za zniževanje glukoze, če se GFR trajno zniža pod 45 ml/min.

#### Okvara jeter

Izkušenj iz kliničnih študij pri bolnikih z okvaro jeter je malo. Izpostavljenost dapagliflozinu je povečana pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Uporaba pri bolnikih s tveganjem za zmanjšanje volumna in/ali hipotenzijo

Dapagliflozin, zaradi mehanizma delovanja, poveča diurezo; to lahko povzroči zmerno znižanje krvnega tlaka, opaženo v kliničnih študijah (glejte poglavje 5.1). To je lahko bolj izraženo pri bolnikih z zelo velikimi koncentracijami glukoze v krvi.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih bi z dapagliflozinom povzročen padec krvnega tlaka lahko pomenil tveganje, npr. pri bolnikih, ki se zdravijo z antihipertenzivi in imajo hipotenzijo v anamnezi ali pri starejših bolnikih.

V primeru sočasno prisotnih stanj, ki lahko povzročijo zmanjšanje volumna (npr. bolezen prebavil), je priporočljivo skrbno spremljanje statusa volumna (npr. fizični pregled, meritve krvnega tlaka, laboratorijske preiskave, vključno s hematokritom in elektrolitov). Če se pri bolniku pojavi zmanjšanje volumna, je priporočljivo začasno prekiniti zdravljenje z dapagliflozinom, dokler zmanjšanje ni odpravljeno (glejte poglavje 4.8).

#### Diabetična ketoacidoza

Zaviralce natrij-glukoznega soprenašalca 2 (SGLT2) je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo večje tveganje za DKA. Med bolniki, ki imajo lahko večje tveganje za DKA, so bolniki z majhno funkcijsko rezervo celic beta (npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1, bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z nizkim C-peptidom ali latentno avtoimunsko sladkorno boleznijo odraslih (LADA-latent autoimmune diabetes in adults) ali bolniki po prebolelem pankreatitisu), bolniki z boleznimi, ki zmanjšajo uživanje hrane ali povzročijo hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanju odmerka insulina in bolniki, ki imajo povečano potrebo po insulinu zaradi akutnih internističnih bolezni, operacije ali zlorabe alkohola.

Če se pojavijo nespecifični simptomi, npr. navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, težko dihanje, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati možnost, da gre za diabetično ketoacidozo. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, in sicer ne glede na koncentracijo glukoze v krvi.

Pred uvedbo dapagliflozina je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi.

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico zaradi večjega kirurškega posega ali akutne resne bolezni. Pri teh bolnikih se priporoča spremljanje ketonov. Ravni ketonov je bolj priporočljivo meriti v krvi kot urinu. Zdravljenje z dapagliflozinom je mogoče znova uvesti, ko so vrednosti ketonov normalne in se bolnikovo stanje stabilizira.

### Sladkorna bolezen tipa 2

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci SGLT2, tudi z dapagliflozinom, so poročali o redkih primerih DKA, vključno s smrtno nevarnimi primeri in primeri s smrtnim izidom. V številnih primerih je bila klinična slika te motnje neznačilna, koncentracija glukoze v krvi pa je bila le zmerno zvišana, pod 14 mmol/l (250 mg/dl).

V primeru suma na DKA ali diagnosticirane DKA je treba zdravljenje z dapagliflozinom takoj prenehati.

Bolnikom, ki so kdaj imeli DKA med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2, zaviralca SGLT2 ni priporočljivo znova uvesti, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

### Sladkorna bolezen tipa 1

Dapagliflozin ni raziskan za zdravljenje srčnega popuščanja pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1. Zdravljenje teh bolnikov z 10 mg dapagliflozina ni priporočljivo.

V študijah pri sladkorni bolezni tipa 1 so imeli bolniki, ki so prejeli dapagliflozin, večje število primerov DKA kot tisti, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.8).

### *Pred uvedbo dapagliflozina*

Pred začetkom zdravljenja je treba pri bolnikih oceniti tveganje za DKA.

Dapagliflozina se ne sme uvesti, če imajo bolniki večje tveganje za DKA, na primer:

- Bolniki z majhno potrebo po insulinu.
- Bolniki, ki ne prejemajo optimalnega odmerka insulina, ali so imeli pred kratkim težave z nesodelovalnostjo, ponavljajo napake pri odmerjanju insulina, oz. pri katerih ni verjetno, da bodo insulin odmerjali ustrezno.
- Bolniki, ki imajo zaradi akutne internistične bolezni ali operacije povečano potrebo po insulinu.
- Bolniki, ki vztrajajo na uživanju kalorično omejene prehrane, prehrane z omejitvijo ogljikovih hidratov ali ketogene prehrane, in bolniki, ki insulin kronično odmerjajo prenizko (npr. za vzdrževanje lipolitičnega stanja).
- Bolniki z anamnezo nedavne DKA ali ponavljajočih se DKA.
- Bolniki z zvišano koncentracijo ketonov (izvid BHB več kot 0,6 mmol/l ali ketoni v urinu en križ (+)). Če so ketoni zvišani (koncentracija beta-hidroksibutirata v krvi 0,6 mmol/l ali več), se zdravljenja z dapagliflozinom ne sme uvesti, dokler koncentracija ketonov ni normalna (glejte poglavje 4.2).
- Bolniki, ki niso zmožni ali niso voljni kontrolirati ketonov.
- Bolniki, ki prekomerno uživajo alkohol ali uporabljajo prepovedane droge.

Bolniki, ki uporabljajo insulinsko infuzijsko črpalko, imajo večje tveganje za DKA in morajo imeti izkušnje z uporabo črpalke, običajnimi načini odpravljanja težav v primeru prekinitve dovajanja insulina iz črpalke (težave na mestu vstavitve, zamašen kateter, prazen rezervoar itn.) ter z uporabo dodatnih injekcij insulina s peresnikom ali brizgo v primeru odpovedi črpalke. Bolniki naj bi tri do štiri ure po menjavi materialov črpalke kontrolirali koncentracijo ketonov. Bolniki, ki uporabljajo črpalko, morajo koncentracijo ketonov kontrolirati tudi pri vsakem sumu na prekinjeno dovajanje insulina, ne glede na koncentracijo glukoze v krvi. Injekcije insulina je treba dati v obdobju 2 ur po nepojasnjeni visoki vrednosti glukoze/ketonov v krvi, zdravljenje z dapagliflozinom pa je treba prekiniti.

- Bolnike je treba poučiti o tveganju za DKA in poudariti, da se lahko DKA pojavi tudi v primeru, da je koncentracija glukoze v krvi pod 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Bolnike je treba poučiti, kako prepoznajo dejavnike tveganja, ki lahko povečajo nagnjenost h ketozi (vključno s ketozo zaradi stradanja), kako prepoznajo DKA in kako prepoznajo znake in simptome DKA.

- Dapagliflozin se sme predpisati le bolnikom, ki so si sposobni spremljati koncentracijo ketonov in so poučeni, kdaj je to najprimerneje narediti.
- Dapagliflozin smejo dobiti le bolniki, ki imajo dostop do materialov za testiranje ketonov in takojšen dostop do zdravnika, če je koncentracija ketonov v krvi ali urinu zvišana.
- Bolnike je treba poučiti, kako naj ukrepajo v primeru suma na ketozo/DKA in kdaj naj prenehajo zdravljenje z dapagliflozinom (glejte poglavje 4.2).
- DKA je treba zdraviti v skladu z običajnim zdravljenjem. Poleg hidracije in dodatnega hitrodelujočega insulina so lahko potrebni dodatni ogljikovi hidrati (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2).

V primeru suma na DKA ali diagnosticirane DKA je treba zdravljenje z dapagliflozinom takoj prenehati.

Bolnikom, ki so kdaj imeli DKA med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2, zaviralca SGLT2 ni priporočljivo znova uvesti, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

#### *Med zdravljenjem z dapagliflozinom*

- Je treba zdravljenje z insulinom stalno optimizirati.
- Če je za preprečitev hipoglikemij potrebno zmanjšanje odmerka insulina, je zmanjšanje treba izvesti previdno, da bi se izognili ketozi in DKA (glejte poglavje 4.2).
- V primeru izrazitega zmanjšanja potrebe po insulinu je treba razmisliti o prenehanju uporabe dapagliflozina.

#### *Kontrole ketonov*

Bolniku je treba naročiti, naj kontrolira koncentracijo ketonov (v urinu ali krvi), če se pojavijo znaki ali simptomi ketoacidoze. Meritve koncentracije ketonov v krvi imajo prednost pred meritvami v urinu. Ketone je treba redno kontrolirati v uvodnem tednu ali dveh, potem je treba pogostnost kontrol koncentracije ketonov prilagoditi individualno, glede na bolnikov življenjski slog in/ali dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.2). Koncentracijo ketonov je treba kontrolirati tudi v okoliščinah, ki lahko povečajo nagnjenost k DKA ali tveganje zanje.

Bolnike je treba seznaniti, kako naj ukrepajo, če je koncentracija ketonov zvišana. Priporočeno ukrepanje je navedeno v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

#### Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)

Po začetku trženja so poročali o primerih nekrotizirajočega fasciitisa presredka (znan tudi kot Fournierjeva gangrena) pri bolnikih in bolnicah, ki so jemali zaviralce SGLT2 (glejte poglavje 4.8). To je redek, vendar resen zaplet, ki je lahko življenjsko nevaren ter zahteva nujen kirurški poseg in zdravljenje z antibiotiki.

Bolnikom s simptomi, ki vključujejo bolečino, občutljivost, eritem ali otekanje v genitalnem predelu ali predelu presredka, skupaj s povišano telesno temperaturo in slabim počutjem, je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč. Zavedajte se, da se pred nekrotizirajočim fasciitisom lahko pojavi urogenitalna infekcija ali perinealni absces. Če obstaja sum na Fournierjevo gangreno, je treba zdravilo Forxiga ukiniti in uvesti takojšnje zdravljenje (vključno z antibiotiki in kirurško odstranitvijo prizadetega tkiva).

#### Okužbe sečil

Izločanje glukoze z urinom je lahko povezano s povečanjem tveganja za okužbe sečil, zato je med zdravljenjem pielonefritisa ali urosepse treba razmisliti o začasem prenehanju uporabe dapagliflozina.



### Starejši (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih obstaja večje tveganje za zmanjšanje volumna in večja verjetnost, da se zdravijo z diuretiki.

Pri starejših bolnikih obstaja večja verjetnost prisotnosti poslabšanega delovanja ledvic in/ali zdravljenja z antihipertenzivnimi zdravili, ki lahko povzročijo spremembe v delovanju ledvic, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE-I – angiotensin-converting enzyme inhibitors) in antagonisti angiotenzina II tipa I (ARB – angiotensin II type 1 receptor blockers). Za starejše bolnike veljajo enaka priporočila glede delovanja ledvic kot za ostale bolnike (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

### Srčno popuščanje

Izkušenj z dapagliflozinom v razredu IV po NYHA je malo.

### Amputacije na spodnjih okončinah

V dolgoročnih kliničnih študijah pri sladkorni bolezni tipa 2 z zaviralci SGLT2 so opazili povečano število primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov na nogah). Ni znano, ali gre za učinek, ki je značilen za celo skupino zdravil. Pomembno je, da bolnike s sladkorno boleznijo podučimo o rutinski preventivni negi stopal.

### Laboratorijske preiskave urina

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Forxiga, bodo zaradi njegovega mehanizma delovanja pozitivni na preiskavi za prisotnost glukoze v urinu.

### Laktoza

Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Farmakodinamična medsebojna delovanja

#### Diuretiki

Dapagliflozin lahko prispeva k diuretičnemu učinku tiazidnih diuretikov ter diuretikov zanke in lahko poveča tveganje za pojav dehidracije ter hipotenzije (glejte poglavje 4.4).

#### Insulin in zdravila, ki spodbujajo izločanje insulina

Insulin in zdravila, ki spodbujajo izločanje insulina, kot so sulfonilsečnine, povzročajo hipoglikemijo. Zato bo pri uporabi v kombinaciji z dapagliflozinom morda potreben manjši odmerek insulina ali zdravila, ki spodbuja izločanje insulina, da bi zmanjšali tveganje za pojav hipoglikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 in znanim tveganjem za pogoste ali hude hipoglikemije je lahko ob uvedbi zdravljenja z dapagliflozinom potrebno zmanjšanje odmerka insulina, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemije. Če je odmerek insulina treba zmanjšati, je zmanjšanje treba izvesti previdno, da bi se izognili ketozi in DKA (glejte poglavje 4.2).

### Farmakokinetična medsebojna delovanja

Presnova dapagliflozina poteka predvsem z glukuronidno konjugacijo preko UDP-glukuronoziltransferaze 1A9 (UGT1A9).

V študijah *in vitro* dapagliflozin ni niti zaviral citokroma P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, niti induciral CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi dapagliflozin spremenil presnovni očistek sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavljajo ti encimi.

#### Vpliv drugih zdravil na dapagliflozin

Izvedene študije medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, ki so bile v glavnem izvedene po raziskovalnem načrtu z uporabo enkratnega odmerka, ne kažejo, da bi metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboza, hidroklorotiazid, bumetanid, valsartan ali simvastatin spremenili farmakokinetiko dapagliflozina.

Po sočasnem dajanju dapagliflozina in rifampicina (induktorja različnih aktivnih prenašalcev in encimov za presnovo zdravil), so zabeležili 22-odstotno zmanjšanje sistemske izpostavljenosti (AUC) dapagliflozinu, vendar brez klinično pomembnega vpliva na 24-urno izločanje glukoze z urinom. Prilagoditev odmerjanja ni priporočljiva. Klinično pomembnega učinka pri uporabi z drugimi induktorji (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom) ni pričakovati.

Po sočasnem dajanju dapagliflozina in mefenaminske kisline (zaviralca UGT1A9), so zabeležili 55-odstotno povečanje sistemske izpostavljenosti dapagliflozinu, vendar brez klinično pomembnega učinka na 24-urno izločanje glukoze z urinom. Prilagoditev odmerjanja ni priporočljiva.

#### Vpliv dapagliflozina na druga zdravila

V študijah medsebojnega delovanja pri zdravih preiskovancih, ki so bile v glavnem izvedene po raziskovalnem načrtu z uporabo enkratnega odmerka, dapagliflozin ni spremenil farmakokinetike metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana, digoksina (ki je substrat P-gp) ali varfarina (S-varfarina, ki je substrat CYP2C9); prav tako ni spremenil antikoagulantnih učinkov varfarina, merjenih z INR. Kombinacija enkratnega odmerka 20 mg dapagliflozina in simvastatina (substrata CYP3A4) je povzročila 19-odstotno povečanje AUC simvastatina in 31-odstotno povečanje AUC simvastatinske kisline. Povečanje izpostavljenosti simvastatinu in simvastatinski kislini ne velja za klinično pomembno.

#### Motenje preiskave z 1,5-anhidroglucitolom (1,5-AG)

Spremljanje urejenosti glikemije s preiskavo z določanjem ravni 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) v plazmi ni priporočeno, saj pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce SGLT2, z merjenjem vrednosti 1,5-AG ni mogoče zanesljivo spremljati urejenosti glikemije. Pri teh bolnikih je priporočena uporaba drugih metod za spremljanje urejenosti glikemije.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

O uporabi dapagliflozina pri nosečnicah ni podatkov. Študije na podganah so pokazale toksične učinke na razvijajoče se ledvice v obdobju, ki ustreza drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti pri človeku (glejte poglavje 5.3). Zato dapagliflozina ni priporočljivo uporabljati v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Ko je ugotovljena nosečnost, je treba zdravljenje z dapagliflozinom prekiniti.

#### Dojenje

Ni znano, ali se dapagliflozin in/ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Farmakodinamični in toksikološki podatki za živali, ki so na voljo, kažejo izločanje dapagliflozina/presnovkov v mleko kakor tudi farmakološke učinke pri dojenih mladičih (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Dapagliflozina se v obdobju dojenja ne sme uporabljati.

#### Plodnost

Vpliv dapagliflozina na plodnost pri človeku ni bil raziskan. Pri podganjih samcih in samicah dapagliflozin ni pokazal učinkov na plodnost pri nobenem od preskušanih odmerkov.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Forxiga nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, če se dapagliflozin uporablja skupaj s sulfonilsečnino ali insulinom.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

##### Sladkorna bolezen tipa 2

V kliničnih študijah pri sladkorni bolezni tipa 2 je bilo z dapagliflozinom zdravljenih več kot 15.000 bolnikov.

Primarno oceno varnosti in prenašanja so izvedli v vnaprej specificirani kumulativni analizi 13 kratkotrajnih (do 24 tednov trajajočih), s placebom nadzorovanih študij, v katere je bilo vključenih 2.360 preiskovancev, ki so prejeli 10 mg dapagliflozina, in 2.295 preiskovancev, ki so prejeli placebo.

V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom pri sladkorni bolezni tipa 2 (študija DECLARE, glejte poglavje 5.1) je 8.574 bolnikov prejelo 10 mg dapagliflozina in 8.569 placebo; mediani čas izpostavljenosti je bil 48 tednov. V celoti je bila izpostavljenost dapagliflozinu 30.623 bolnik-let.

Najpogosteje zabeleženi neželeni učinki v kliničnih študijah so bile okužbe spolovil.

##### Sladkorna bolezen tipa 1

V dveh s placebom kontroliranih študijah pri preiskovancih s sladkorno boleznijo tipa 1 so 548 preiskovancev zdravili s 5 mg dapagliflozina in prilagodljivim odmerkom insulina in 532 preiskovancev s placebom in prilagodljivim odmerkom insulina.

Varnostni profil dapagliflozina je bil pri preiskovancih s sladkorno boleznijo tipa 1 podoben kot pri preiskovancih s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 so o diabetični ketoacidozi poročali s pogostnostjo "pogosti". Glejte "Opis izbranih neželenih učinkov" in poglavje 4.4.

##### Srčno popuščanje

V študiji srčno-žilnih izidov pri bolnikih s srčnim popuščanjem in zmanjšanim iztisnim deležem (študija DAPA-HF) je 2.368 bolnikov prejelo 10 mg dapagliflozina in 2.368 bolnikov placebo; mediani čas izpostavljenosti je bil 18 mesecev. Populacija bolnikov je vključevala bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in brez sladkorne bolezni ter bolnike z  $eGFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

V celoti so bile varnostne značilnosti dapagliflozina pri bolnikih s srčnim popuščanjem skladne z znanimi varnostnimi značilnostmi dapagliflozina.

## Seznam neželenih učinkov

V s placebom kontroliranih kliničnih študijah in iz nadzora v obdobju trženja so ugotovili naslednje neželene učinke. Za nobenega ni bila ugotovljena povezanost z odmerkom. Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni po pogostosti in organskem sistemu (SOC - *system organ class*). Kategorije pogostosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 2. Neželeni učinki v s placebom kontroliranih kliničnih študijah<sup>a</sup> in iz izkušenj v obdobju trženja**

Organski sistem	Zelo pogosti <sup>*</sup>	Pogosti <sup>*</sup>	Občasni <sup>**</sup>	Redki	Zelo redki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil <sup>*,b,c</sup> okužba sečil <sup>*,b,d</sup>	glivična okužba <sup>**</sup>		nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena) <sup>b,i</sup>
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hipoglikemija (pri sočasni uporabi s SU ali z insulinom) <sup>b</sup>	diabetična ketoacidoza (v primeru uporabe pri sladkorni bolezni tipa 1) <sup>b,i,k</sup>	zmanjšanje volumna <sup>b,e</sup> žeja <sup>**</sup>	diabetična ketocidoza (v primeru uporabe pri sladkorni bolezni tipa 2) <sup>b,i,l</sup>	
<i>Bolezni živčevja</i>		omotica			
<i>Bolezni prebavil</i>			zaprtost <sup>**</sup> suha usta <sup>**</sup>		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		izpuščaji <sup>j</sup>			angioedem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		bolečine v hrbtu <sup>*</sup>			
<i>Bolezni sečil</i>		disurija poliurija <sup>*,f</sup>	nikturija <sup>**</sup>		
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			vulvovaginalno srbenje <sup>**</sup> srbenje spolovil <sup>**</sup>		
<i>Preiskave</i>		povečan hematokrit <sup>g</sup> zmanjšan ledvični očistek kreatinina med uvodnim zdravljenjem <sup>b</sup> dislipidemija <sup>h</sup>	povečanje kreatinina v krvi med uvodnim zdravljenjem <sup>**b</sup> povečanje sečnine v krvi <sup>**</sup> zmanjšanje telesne mase <sup>**</sup>		

<sup>a</sup> Preglednica prikazuje 24-tedenske (kratkoročne) podatke, ne glede na glikemično reševanje.

<sup>b</sup> Za dodatne informacije glejte ustrezno podpoglavje v nadaljevanju.

- <sup>c</sup> Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil vključujejo, npr. vnaprej definirane prednostne izraze: vulvovaginalna glivična okužba, vaginalna okužba, balanitis, glivična okužba spolovil, vulvovaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis kandida, genitalna kandidoza, okužba spolovil, okužba spolovil pri moškem, okužba spolnega uda, vulvitis, bakterijski vaginitis, absces vulve.
- <sup>d</sup> Okužbe sečil obsegajo naslednje prednostne izraze, naštete v zaporedju opisanih pogostnosti: okužba sečil, cistitis, okužba sečil z Escherichio, okužba genitourinarnega trakta, pielonefritis, trigonitis, uretritis, okužba ledvic in prostatitis
- <sup>e</sup> Zmanjšanje volumna vključuje, npr. vnaprej definirane prednostne izraze: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija.
- <sup>f</sup> Poliurija vključuje prednostne izraze: polakisurija, poliurija, zmanjšano izločanje urina.
- <sup>g</sup> Povprečni odstotek spremembe hematokrita od izhodišča je bil 2,30 % z 10 mg dapagliflozina in -0,33 % s placebom. Vrednosti hematokrita > 55 % so bile zabeležene pri 1,3 % preiskovancev, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, in pri 0,4 % tistih, ki so prejeli placebo.
- <sup>h</sup> Povprečni odstotek spremembe od izhodišča za 10 mg dapagliflozina v primerjavi s placebom, je bil za: celokupni holesterol 2,5 % v primerjavi z 0,0 %; holesterol HDL 6,0 % v primerjavi z 2,7 %; holesterol LDL 2,9 % v primerjavi z -1,0 %; trigliceridi -2,7 % v primerjavi z -0,7 %.
- <sup>i</sup> Glejte poglavje 4.4.
- <sup>j</sup> Neželeni učinek je bil ugotovljen med nadzorom v obdobju trženja. Izpuščaj vključuje naslednje prednostne izraze, naštete v zaporedju po pogostnosti v kliničnih študijah: izpuščaj, generaliziran izpuščaj, srbeč izpuščaj, makularen izpuščaj, makulo-papularen izpuščaj, pustularen izpuščaj, vezikularen izpuščaj in eritematozen izpuščaj. V kliničnih študijah, kontroliranih z učinkovino in s placebom (dapagliflozin; n = 5936, vse kontrolne osebe; n = 3403) je bila pogostnost izpuščaja z dapagliflozinom (1,4 %) podobna kot pri vseh kontrolnih osebah (1,4 %).
- <sup>k</sup> Pogostnost neželenih učinkov je bila ugotovljena na podlagi celotne raziskovane populacije v 2 s placebom kontroliranih študijah pri preiskovancih s sladkorno boleznijo tipa 1.
- <sup>l</sup> O tem so poročali v študiji srčno-žilnih izidov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (DECLARE). Pogostnost na podlagi letnega deleža.
- \* Opisano pri  $\geq 2$  % preiskovancev ter pri  $\geq 1$  % več in pri vsaj 3 preiskovancih več med uporabo 10 mg dapagliflozina kot med uporabo placeba.
- \*\* Po navedbi raziskovalca morda povezano, verjetno povezano ali povezano s preizkušanim zdravilom ter opisano pri  $\geq 0,2$  % preiskovancev ter pri  $\geq 0,1$  % več in pri vsaj 3 preiskovancih več med uporabo 10 mg dapagliflozina kot med uporabo placeba.

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil*

V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o vulvovaginitisu, balanitisu in sorodnih okužbah spolovil poročali pri 5,5 % oseb, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina, in 0,6 % oseb, ki so prejemale placebo. Večina okužb je bila blagih do zmernih, preiskovanci so se odzvali na začetno standardno zdravljenje in okužbe so le redko povzročile prekinitve zdravljenja z dapagliflozinom. O teh okužbah so pogosteje poročali pri ženskah (8,4 % za dapagliflozin in 1,2 % za placebo) ter pri preiskovancih s predhodno anamnezo in torej večjo verjetnostjo za pojav ponovne okužbe.

V študiji DECLARE je bilo število bolnikov z okužbo spolovil kot resnim neželenim učinkom majhno in uravnoteženo: po 2 bolnika v skupini z dapagliflozinom in v skupini s placebom.

V študiji DAPA-HF niso poročali o resnem neželenem učinku "okužba spolovil" pri nobenem bolniku v skupini z dapagliflozinom, v skupini s placebom pa so o njem poročali pri enem bolniku. V skupini z dapagliflozinom so neželeni učinki okužb spolovil povzročili prenehanje zdravljenja pri 7 (0,3 %) bolnikih, v skupini s placebom pa pri nobenem bolniku.

### *Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)*

Med obdobjem trženja so poročali o primerih Fournierjeve gangrene pri bolnikih, ki so jemali zaviralce SGLT2, vključno z dapagliflozinom (glejte poglavje 4.4).

V študiji DECLARE, v katero je bilo vključenih 17.160 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in v kateri je bil mediani čas izpostavljenosti 48 mesecev, so skupno poročali o 6 primerih Fournierjeve gangrene: o 1 v skupini, zdravljeni z dapagliflozinom, in o 5 v skupini, ki je prejela placebo.

### *Hipoglikemija*

Pogostost pojavljanja hipoglikemij je bila odvisna od vrste osnovnega zdravljenja v kliničnih študijah pri sladkorni bolezni.

V študijah dapagliflozina v monoterapiji, kot dodatek metforminu ali kot dodatek sitagliptinu (z ali brez metformina), je bila pogostost blagih hipoglikemij med terapevtskimi skupinami, vključno s placebom, do 102 tednov zdravljenja podobna (< 5 %). V vseh študijah je bilo hudih hipoglikemij malo, njihova pogostost pa je bila med skupinami, zdravljenimi z dapagliflozinom oziroma s placebom, primerljiva. V študijah dodatka k zdravljenju s sulfonilsečnino in dodatka k insulinu je bil delež hipoglikemij večji (glejte poglavje 4.5).

V študiji dodatka h glimepiridu (24. in 48. teden) so o blagih hipoglikemijah pogosteje poročali v skupini, ki je prejela 10 mg dapagliflozina in glimepirid (6,0 % in 7,9 %) kot v skupini, ki je prejela placebo in glimepirid (2,1 % in 2,1 %).

V študiji dodatka k insulinu so hude hipoglikemije do 24. oziroma 104. tedna zabeležili pri 0,5 % oziroma 1,0 % prejemnikov kombinacije 10 mg dapagliflozina in insulina ter pri 0,5 % prejemnikov kombinacije placeba in insulina. Do 24. oziroma 104. tedna so blage hipoglikemije zabeležili pri 40,3 % oziroma 53,1 % prejemnikov kombinacije 10 mg dapagliflozina in insulina ter pri 34,0 % oziroma 41,6 % prejemnikov kombinacije placeba in insulina.

V študiji dodatka metforminu in sulfonilsečnini v obdobju do 24 tednov niso zabeležili hudih hipoglikemij. Blage hipoglikemije so zabeležili pri 12,8 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg dapagliflozina ter metformin in sulfonilsečnino, in pri 3,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo ter metformin in sulfonilsečnino.

V študiji DECLARE med uporabo dapagliflozina niso opazili večjega tveganja za hude hipoglikemije v primerjavi s placebom. O hudih hipoglikemijah so poročali pri 58 (0,7 %) bolnikih, ki so prejeli dapagliflozin, in pri 83 (1,0 %) bolnikih, ki so prejeli placebo.

V študiji DAPA-HF so o hudih hipoglikemijah poročali pri 4 (0,2 %) bolnikih tako v skupini z dapagliflozinom kot v skupini s placebom, pojavile pa so se samo pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

#### Zmanjšanje volumna

V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o učinkih, ki so nakazovali zmanjšanje volumna (vključno s poročili o dehidraciji, hipovolemiji ali hipotenziji) poročali pri 1,1 % oseb, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina, in 0,7 % oseb, ki so prejemale placebo. Resni neželeni učinki so se pojavili pri < 0,2 % oseb in so bili uravnoteženi med 10 mg dapagliflozina in placebom (glejte poglavje 4.4).

V študiji DECLARE je bilo število bolnikov z dogodki, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, med terapevtskima skupinama uravnoteženo: 213 (2,5 %) v skupini z dapagliflozinom in 207 (2,4 %) v skupini s placebom. O resnih neželenih učinkih so poročali pri 81 (0,9 %) bolnikih v skupini z dapagliflozinom in pri 70 (0,8 %) v skupini s placebom. Učinki so bili med terapevtskima skupinama na splošno uravnoteženi glede na podskupine po starosti, uporabi diuretikov, krvnem tlaku in uporabi zaviralcev ACE/antagonistov receptorjev za angiotenzin II tipa 1 (ARB - angiotenzin II type 1 receptor blockers). Med bolniki, ki so imeli izhodiščno eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, je bilo v skupini z dapagliflozinom 19 primerov resnih neželenih učinkov, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, v skupini s placebom pa 13.

V študiji DAPA-HF je imelo dogodke, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, 170 (7,2 %) bolnikov v skupini z dapagliflozinom in 153 (6,5 %) bolnikov v skupini s placebom. Resne dogodke s simptomi, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, je imelo v skupini z dapagliflozinom manj bolnikov (23 [1,0 %]) kot v skupini s placebom (38 [1,6 %]). Rezultati so bili podobni ne glede na izhodiščno prisotnost sladkorne bolezni in izhodiščno eGFR.

### Diabetična ketoacidoza pri sladkorni bolezni tipa 2

V študiji DECLARE so v mediano 48 mesecih izpostavljenosti poročali o DKA pri 27 bolnikih v skupini z 10 mg dapagliflozina in pri 12 bolnikih v skupini s placebom. Primeri so bili enakomerno porazdeljeni skozi obdobje študije. Od 27 bolnikov, ki se jim je DKA pojavila v skupini z dapagliflozinom, jih je v času dogodka 22 sočasno prejelo insulin. Sprožilni dejavniki za DKA so bili takšni, kot so pričakovani v populaciji s sladkorno boleznijo tipa 2 (glejte poglavje 4.4).

V študiji DAPA-HF so o diabetični ketoacidozi poročali pri 3 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 v skupini z dapagliflozinom in pri nobenem bolniku v skupini s placebom.

### Diabetična ketoacidoza pri sladkorni bolezni tipa 1

V dveh s placebom kontroliranih kliničnih študijah dapagliflozina pri sladkorni bolezni tipa 1 so bolnikom naročili, naj v primeru simptomov, pri katerih sumijo na DKA, kontrolirajo ketone v krvi in naj poiščejo zdravniški nasvet/pomoč, če je samoizmerjena vrednost ketonov v krvi  $\geq 0,6$  mmol/l. V kumulativnih 52-tedenskih podatkih so o DKA poročali pri 22 (4,0 %) bolnikih v skupini s 5 mg dapagliflozina in pri 6 (1,1 %) bolnikih v skupini s placebom; ustrezna incidenčna deleža na 100 bolnik-let sta bila 4,62 za 5 mg dapagliflozina in 1,27 za placebo. Primeri DKA so bili enakomerno porazdeljeni skozi obdobje klinične študije. Najpogostejši sprožilni dejavnik so bili nezadostni odmerki insulina (zaradi izpuščenega odmerka insulina ali odpovedi delovanja insulinske črpalke). 6 od 23 primerov DKA v skupini s 5 mg dapagliflozina se je pojavilo pri bolnikih, ki so imeli glukozo v krvi v evglukemičnem območju ( $< 14$  mmol/l oz.  $< 250$  mg/dl).

### Okužbe sečil

V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o okužbah sečil pogosteje poročali v povezavi z 10 mg dapagliflozina v primerjavi s placebom (4,7 % v primerjavi s 3,5 %; glejte poglavje 4.4). Večina okužb je bila blagih do zmernih in preiskovanci so se odzvali na začetno standardno zdravljenje in okužbe so le redko povzročile prekinitve zdravljenja z dapagliflozinom. O teh okužbah so pogosteje poročali pri ženskah ter pri preiskovancih s predhodno anamnezo in torej večjo verjetnostjo za pojav ponovne okužbe.

V študiji DECLARE so o resnih primerih okužb sečil redkeje poročali v skupini z 10 mg dapagliflozina (79 primerov, 0,9 %) v primerjavi s skupino s placebom (109 primerov, 1,3 %).

V študiji DAPA-HF je imelo resne neželene učinke okužbe sečil 14 (0,6 %) bolnikov v skupini z dapagliflozinom in 17 (0,7 %) v skupini s placebom. Tako v skupini z dapagliflozinom kot v skupini s placebom je bilo 5 (0,2 %) bolnikov, pri katerih so neželeni učinki povzročili prenehanje zdravljenja zaradi okužb sečil.

### Zvišan kreatinin

Neželene učinke, povezane z zvišanjem kreatinina, so združili v skupino (npr. zmanjšan ledvični očistek kreatinina, okvara ledvic, zvišan kreatinin v krvi in zmanjšana hitrost glomerularne filtracije). V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o tej skupini učinkov poročali pri 3,2 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg dapagliflozina, in pri 1,8 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali blago okvaro ledvic (izhodiščna ocenjena hitrost glomerularne filtracije [eGFR]  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) so o tej skupini učinkov poročali pri 1,3 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg dapagliflozina, in pri 0,8 % tistih, ki so prejeli placebo. Ti učinki so bili pogostejši pri bolnikih z izhodiščno ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije [eGFR]  $\geq 30$  in  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,5 % z 10 mg dapagliflozina in 9,3 % s placebom).

Dodatne ocene bolnikov, ki so imeli z ledvicami povezane neželene učinke, so pokazale, da se je večini kreatinin v serumu spremenil za  $\leq 0,5$  mg/dl v primerjavi z izhodiščem. Zvišanja kreatinina so bila med stalnim zdravljenjem na splošno prehodna in po prenehanju zdravljenja reverzibilna.

V študiji DECLARE, ki je zajela starejše bolnike in bolnike z okvaro ledvic (eGFR manj kot 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), se je eGFR sčasoma zmanjšal v obeh terapevtskih skupinah. Po 1 letu je bil eGFR v skupini z dapagliflozinom rahlo nižji, po 4 letih pa rahlo višji v primerjavi s skupino s placebom.

V študiji DAPA-HF se je eGFR sčasoma zmanjševala tako v skupini z dapagliflozinom kot v skupini s placebom. Začetno zmanjšanje povprečne eGFR je bilo  $-4,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  v skupini z dapagliflozinom in  $-1,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  v skupini s placebom. Po 20 mesecih je bila sprememba eGFR v primerjavi z izhodiščem med terapevtskima skupinama podobna:  $-5,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  v skupini z dapagliflozinom in  $-4,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  v skupini s placebom.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Enkratni peroralni odmerki dapagliflozina do 500 mg (tj. 50-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka) pri zdravih preiskovancih niso povzročili toksičnih učinkov. Ti preiskovanci so imeli v obdobju, ki je bilo odvisno od odmerka (vsaj 5 dni po odmerku 500 mg), zaznavno glukozo v urinu, brez poročil o dehidraciji, hipotenziji ali neravnovesju elektrolitov in brez klinično pomembnega vpliva na interval QTc. Pojavnost hipoglikemij je bila podobna kot pri placebo. V kliničnih študijah, v katerih so zdravim osebam in osebam s sladkorno boleznijo tipa 2 dajali odmerke do 100 mg enkrat na dan (tj. 10-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka), 2 tedna, je bila pojavnost hipoglikemij rahlo večja kot s placebom in ni bila povezana z odmerkom. Deleži neželenih dogodkov, vključujoč dehidracijo ali hipotenzijo, so bili podobni kot pri placebo in klinično pomembnih, z odmerkom povezanih sprememb laboratorijskih parametrov, vključno z elektroliti v serumu in biološkimi označevalci delovanja ledvic, niso ugotovili.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje kot ga narekuje bolnikovo klinično stanje. Odstranjevanje dapagliflozina s hemodializo ni bilo raziskano.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, zaviralci natrij-glukoznega soprenašalca 2 (SGLT2), oznaka ATC: A10BK01

#### Mehanizem delovanja

Dapagliflozin je zelo močan ( $K_i$ : 0,55 nM), selektivni in reverzibilni zaviralec SGLT2.

Zavrtje SGLT2 z dapagliflozinom zmanjša reabsorpcijo glukoze iz glomerularnega filtrata v proksimalnem ledvičnem tubulu; to ob sočasnem zmanjšanju reabsorpcije natrija povzroči izločanje glukoze v urinu in osmotsko diurezo. Dapagliflozin torej poveča dostavo natrija v distalni tubul in to domnevno zveča tubuloglomerularno biološko povratno zvezo in zniža intraglomerularni tlak. V povezavi z osmotsko diurezo to povzroči zmanjšanje volumnske preobremenitve, zniža krvni tlak ter zmanjša predobremenitev ("preload") in sistolično breme ("afterload"), kar lahko ugodno vpliva na remodeliranje srca. Med drugimi učinki sta povečanje hematokrita in zmanjšanje telesne mase. Ugodni vplivi dapagliflozina na srce niso odvisni samo od njegovega učinka na znižanje glukoze v krvi in tudi niso omejeni le na bolnike s sladkorno boleznijo, kot je pokazala študija DAPA-HF.

Dapagliflozin izboljša koncentracijo glukoze v plazmi na tešče in po obroku, tako da zmanjša ledvično reabsorpcijo glukoze in tako povzroči njeno izločanje z urinom. To izločanje glukoze (glukuretični učinek) je opazno že po prvem odmerku, je neprekinjeno v 24-urnem intervalu odmerjanja in se med obdobjem zdravljenja ohrani. Količina glukoze, ki se s tem mehanizmom odstrani skozi ledvice, je odvisna od koncentracije glukoze v krvi in od GFR. Zato ima dapagliflozin pri osebah z normalno



ravnjo glukoze v krvi majhno nagnjenost k povzročanju hipoglikemije. Dapagliflozin ne poslabša normalnega endogenega nastajanja glukoze kot odziva na hipoglikemijo. Dapagliflozin deluje neodvisno od izločanja in delovanja insulina. V kliničnih študijah dapagliflozina so ugotovili izboljšanje homeostatske modelne ocene delovanja celic beta (HOMA celic beta).

SGLT2 je selektivno izražen v ledvicah. Dapagliflozin ne zavira drugih prenašalcev glukoze, pomembnih za prenos glukoze v periferna tkiva, in je > 1.400-krat bolj selektiven za SGLT2 kot za SGLT1, tj. glavnega prenašalca, odgovornega za absorpcijo glukoze v črevesu.

#### Farmakodinamični učinki

Pri zdravih osebah in osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 se je po uporabi dapagliflozina povečala količina glukoze, izločene z urinom. Med 12-tedensko uporabo dapagliflozina v odmerku 10 mg na dan, se je pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 izločilo z urinom približno 70 g glukoze na dan (to ustreza 280 kcal/dan). Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina na dan, do 2 leti, so ugotovili ohranjeno izločanje glukoze.

To izločanje glukoze z urinom zaradi dapagliflozina pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 prav tako povzroči osmotsko diurezo in povečanje količine urina. Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 se je med zdravljenjem z 10 mg dapagliflozina ohranila večja količina urina 12 tednov in je znašala približno 375 ml/dan. Povečana količina urina je bila povezana z majhnim in prehodnim povečanjem izločanja natrija z urinom, ki pa ga niso spremljale spremembe koncentracije natrija v serumu.

Prehodno se je povečalo tudi izločanje sečne kisline z urinom (za 3 do 7 dni) in spremljalo ga je trajno zmanjšanje koncentracije sečne kisline v serumu. Po 24 tednih je zmanjšanje koncentracije sečne kisline v serumu segalo od -48,3 do -18,3 mikromolov/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Sladkorna bolezen tipa 2

Tako izboljšanje urejenosti glikemije kot zmanjšanje srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti sta integralni del zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2.

Za oceno glikemične učinkovitosti in varnosti zdravila Forxiga so izvedli štirinajst dvojno slepih, randomiziranih, kontroliranih kliničnih študij, ki so zajela 7056 oseb s sladkorno boleznijo tipa 2; 4737 oseb je v teh študijah prejemalo dapagliflozin. V dvanajstih študijah je zdravljenje trajalo 24 tednov in 8 od teh študij je imelo dolgoročna podaljšanja, ki so trajala od 24 do 80 tednov (do celotnega trajanja študije 104 tedne); v eni študiji je zdravljenje trajalo 28 tednov in ena študija je trajala 52 tednov z dolgoročnima podaljšanjema 52 tednov in 104 tedne (celotno trajanje študije 208 tednov). Povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo od 1,4 do 16,9 let. Petdeset odstotkov (50 %) preiskovancev je imelo blago, 11 % pa zmerno okvaro ledvic. Enainpetdeset odstotkov (51 %) preiskovancev je bilo moških, 84 % belcev, 8 % Azijcev, 4 % črncev in 4 % drugih rasnih skupin. Enainosemdeset odstotkov (81 %) preiskovancev je imelo indeks telesne mase (ITM)  $\geq 27$ . Poleg tega sta bili pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 in hipertenzijo opravljeni dve 12-tedenski, s placebom kontrolirani študiji.

Izvedli so študijo srčno-žilnih izidov (DECLARE), v kateri so primerjali 10 mg dapagliflozina s placebom pri 17160 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (z že razvito srčno-žilno boleznijo ali brez nje) za oceno vpliva na srčno-žilne in ledvične dogodke.

##### Urejenost glikemije

##### Monoterapija

Za oceno varnosti in učinkovitosti monoterapije z zdravilom Forxiga pri osebah z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 so izvedli 24-tedensko, dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo (z dodatnim obdobjem podaljšanja). Zdravljenje z dapagliflozinom enkrat na dan je statistično značilno ( $p < 0,0001$ ) zmanjšalo HbA1c v primerjavi s placebom (Preglednica 2).

V obdobju podaljšanja se je zmanjšanje HbA1c ohranilo do 102. tedna (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča -0,61 % z 10 mg dapagliflozina in -0,17 % s placebom).

**Preglednica 3. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina kot monoterapije po 24 tednih (LOCF<sup>a</sup>)**

	Monoterapija	
	dapagliflozin 10 mg	placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	70	75
<b>HbA1c (%)</b>		
Izhodišče (povprečje)	8,01	7,79
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-0,89	-0,23
Razlika v primerjavi s placebom <sup>c</sup> (95 % IZ)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
<b>Preiskovanci (%), ki so dosegli: HbA1c &lt; 7 %</b>		
Prilagojeno za izhodišče	50,8 <sup>§</sup>	31,6
<b>Telesna masa (kg)</b>		
Izhodišče (povprečje)	94,13	88,77
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-3,16	-2,19
Razlika v primerjavi s placebom <sup>c</sup> (95 % IZ)	-0,97 (-2,20; -0,25)	

<sup>a</sup> LOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene preiskovance) [*Last observation carried forward*]

<sup>b</sup> Vsi randomizirani preiskovanci, ki so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila v kratkoročnem dvojno slepem obdobju

<sup>c</sup> Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost

\* Vrednost  $p < 0,0001$  v primerjavi s placebom

<sup>§</sup> Ni ocenjeno za statistično značilnost zaradi postopka zaporednega preskušanja za sekundarne opazovane dogodke

#### *Dodatek h kombiniranemu zdravljenju*

V 52-tedenski, z učinkovino kontrolirani študiji neinferiornosti (z 52-tedenskim in 104-tedenskim obdobjem podaljšanja), so zdravilo Forxiga ocenjevali kot dodatek k zdravljenju z metforminom v primerjavi s sulfonilsečnino (glipizid) kot dodatkom k zdravljenju z metforminom pri osebah z neustrezno urejenostjo glikemije (HbA1c > 6,5 % in ≤ 10 %). Rezultati so pokazali podobno povprečno zmanjšanje HbA1c od izhodišča do 52. tedna v primerjavi z glipizidom, s čemer je bila dokazana neinferiornost (Preglednica 4). 104. teden je bila prilagojena povprečna sprememba HbA1c od izhodišča pri dapagliflozinu -0,32 % in pri glipizidu -0,14 %. 208. teden je bila prilagojena povprečna sprememba HbA1c od izhodišča pri dapagliflozinu -0,10 % in pri glipizidu 0,20 %. 52., 104. in 208. teden je imel vsaj eno hipoglikemijo značilno manjši delež oseb, ki so prejemale dapagliflozin (3,5 %, 4,3 % in 5,0 %) v primerjavi s skupino, zdravljeno z glipizidom (40,8 %, 47,0 % in 50,0 %). Delež preiskovancev, ki so 104. teden in 208. teden še ostali v študiji, je bil v skupini z dapagliflozinom 56,2 % in 39,7 % ter v skupini z glipizidom 50,0 % in 34,6 %.

**Preglednica 4. Rezultati z učinkovino kontrolirane študije, ki je primerjala dapagliflozin z glipizidom kot dodatkom k metforminu po 52 tednih (LOCF<sup>a</sup>)**

<b>Parameter</b>	<b>dapagliflozin + metformin</b>	<b>glipizid + metformin</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
Izhodišče (povprečje)	7,69	7,74
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Razlika glede na glipizid + metformin <sup>c</sup> (95 % IZ)	0,00 <sup>d</sup> (-0,11; 0,11)	
<b>Telesna masa (kg)</b>		
Izhodišče (povprečje)	88,44	87,60
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Razlika glede na glipizid + metformin <sup>c</sup> (95 % IZ)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

<sup>a</sup> LOCF: Prenos zadnjega opažanja [Last observation carried forward]

<sup>b</sup> Randomizirane in zdravljene osebe z izhodiščno in vsaj še eno poizhodiščno meritvijo učinkovitosti

<sup>c</sup> Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost

<sup>d</sup> Neinferiorno glede na glipizid + metformin

\* Vrednost  $p < 0,0001$

Dapagliflozin je kot dodatek bodisi k metforminu, glimepiridu, metforminu in sulfonilsečnini, sitagliptinu (z ali brez metformina) ali insulinu po 24 tednih statistično značilno zmanjšal HbA1c v primerjavi z osebami, ki so prejemale placebo ( $p < 0,0001$ ; Preglednice 5, 6 in 7).

Zmanjšanje HbA1c, ugotovljeno 24. teden, v študijah dodatka h kombiniranemu zdravljenju (z glimepiridom in insulinom), se je ohranilo do 48. tedna (glimepirid) in do 104. tedna (insulin). V 48. tednu študije dodatka k sitagliptinu (z ali brez metformina) je bila prilagojena povprečna sprememba od izhodišča -0,30 % z 10 mg dapagliflozina in 0,38 % s placebom. V študiji dodatka k metforminu se je zmanjšanje HbA1c ohranilo do 102. tedna (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča -0,78 % z 10 mg dapagliflozina in 0,02 % s placebom). 104. teden je bilo z insulinom povzročeno (z dodatnim peroralnim antidiabetikom ali brez njega) znižanje HbA1c -0,71 % oziroma -0,06 % prilagojene povprečne spremembe od izhodišča z 10 mg dapagliflozina oziroma s placebom. Pri preiskovancih, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina je ostal odmerek insulina 48. in 104. teden v primerjavi z izhodiščem stabilen, povprečni odmerek je bil 76 i.e./dan. V skupini s placebom so 48. teden ugotovili povprečno povečanje za 10,5 i.e./dan (povprečni odmerek 84 i.e./dan) in 104. teden povečanje za 18,3 i.e./dan (povprečni odmerek 92 i.e./dan) v primerjavi z izhodiščem. Delež preiskovancev, ki so 104. teden še ostali v študiji, je bil v skupini z 10 mg dapagliflozina 72,4 % in v skupini s placebom 54,8 %.

**Preglednica 5. Rezultati 24-tedenskih (LOCF<sup>a</sup>), s placebom kontroliranih študij dapagliflozina kot dodatka h kombinaciji z metforminom ali sitagliptinom (z ali brez metformina)**

	Dodatek h kombinaciji			
	metformin <sup>1</sup>		zaviralec DPP-4 (sitagliptin <sup>2</sup> ) ± metformin <sup>1</sup>	
	dapagliflozin 10 mg	placebo	dapagliflozin 10 mg	placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	135	137	223	224
<b>HbA1c (%)</b>				
Izhodišče (povprečje)	7,92	8,11	7,90	7,97
Sprememba od izhodišča	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Razlika glede na placebo <sup>c</sup> (95 % IZ)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
<b>Preiskovanci (%), ki so dosegli:</b>				
<b>HbA1c &lt; 7 %</b>				
Prilagojeno za izhodišče	40,6**	25,9		
<b>Telesna masa (kg)</b>				
Izhodišče (povprečje)	86,28	87,74	91,02	89,23
Sprememba od izhodišča	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Razlika glede na placebo <sup>c</sup> (95 % IZ)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

<sup>1</sup>metformin ≥ 1500 mg/dan, <sup>2</sup>sitagliptin 100 mg/dan

<sup>a</sup> LOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene preiskovance) [Last observation carried forward]

<sup>b</sup> Vsi randomizirani preiskovanci, ki so vzeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem

<sup>c</sup> Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost

\* Vrednost p < 0,0001 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik

\*\* Vrednost p < 0,05 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik

**Preglednica 6. Rezultati 24-tedenskih s placebom kontroliranih študij dapagliflozina kot dodatka h kombinaciji s sulfonilsečnino (glimepirid) ali z metforminom in sulfonilsečnino**

	Dodatek h kombinaciji			
	sulfonilsečnina (glimepirid <sup>1</sup> )		sulfonilsečnina + metformin <sup>2</sup>	
	dapagliflozin 10 mg	placebo	dapagliflozin 10 mg	placebo
<b>N<sup>a</sup></b>	151	145	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>				
Izhodiščno (povprečje)	8,07	8,15	8,08	8,24
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Razlika v primerjavi s placebom <sup>c</sup>	-0,68*		-0,69*	
(95 % IZ)	(-0,86, -0,51)		(-0,89, -0,49)	
<b>Preiskovanci (%), ki so dosegli:</b>				
<b>HbA1c &lt; 7 % (LOCF)<sup>d</sup></b>				
Prilagojeno za izhodišče	31,7*	13,0	31,8*	11,1
<b>Telesna masa (kg) (LOCF)<sup>d</sup></b>				
Izhodiščno (povprečje)	80,56	80,94	88,57	90,07
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Razlika v primerjavi s placebom <sup>c</sup>	-1,54*		-2,07*	
(95 % IZ)	(-2,17, -0,92)		(-2,79, -1,35)	

<sup>1</sup>Glimepirid 4 mg/dan;

<sup>2</sup>Metformin (oblike s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem)  $\geq$  1500 mg/dan ter največji tolerirani odmerek (ki mora biti vsaj polovičen maksimalni odmerek) sulfonilsečnine vsaj 8 tednov pred zajetjem v študijo.

<sup>a</sup>Randomizirani in zdravljeni bolniki z izhodiščno in vsaj še eno poizhodiščno meritvijo učinkovitosti.

<sup>b</sup>Stolpca 1 in 2, HbA1c analiziran po metodi LOCF (glejte opombo d), stolpca 3 in 4, HbA1c analiziran z metodo LRM (glejte opombo e)

<sup>c</sup>Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost

<sup>d</sup>LOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene preiskovance) [Last observation carried forward]

eLRM: longitudinalna analiza s ponovljenimi meritvami

\*Vrednost  $p < 0,0001$  v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik/antidiabetiki

**Preglednica 7. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina v kombinaciji z insulinom (samim ali skupaj s peroralnim antidiabetikom) po 24 tednih (LOCF<sup>a</sup>)**

<b>Parameter</b>	<b>dapagliflozin 10 mg + insulin ± peroralni antidiabetiki<sup>2</sup></b>	<b>placebo + insulin ± peroralni antidiabetiki<sup>2</sup></b>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Izhodišče (povprečje)	8,58	8,46
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Razlika glede na placebo <sup>c</sup> (95 % IZ)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
<b>Telesna masa (kg)</b>		
Izhodišče (povprečje)	94,63	94,21
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Razlika glede na placebo (95 % IZ)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
<b>Povprečni dnevni odmerek insulina (i.e.)<sup>1</sup></b>		
Izhodišče (povprečje)	77,96	73,96
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Razlika glede na placebo <sup>c</sup> (95 % IZ)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Osebe z zmanjšanjem povprečnega dnevnega odmerka insulina za vsaj 10 % (%)	19,7**	11,0

<sup>a</sup> LOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred ali na datum prvega povečanja odmerka insulina, če je bilo potrebno) [Last observation carried forward]

<sup>b</sup> Vsi randomizirani preiskovanci, ki so vzeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem

<sup>c</sup> Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost in prisotnost peroralnega antidiabetika

\* Vrednost  $p < 0,0001$  v primerjavi s kombinacijo placeba + insulina ± peroralnega antidiabetika

\*\* Vrednost  $p < 0,05$  v primerjavi s kombinacijo placeba + insulina ± peroralnega antidiabetika

<sup>1</sup> Povečevanje insulinske sheme (vključno s kratkodnelujočim, srednjedogodelujočim in bazalnim insulinom) je bilo dovoljeno le, če so bolniki izpolnjevali vnaprej določena merila glede glukoze v plazmi na tešče.

<sup>2</sup> Petdeset odstotkov preiskovancev je bilo izhodiščno na monoterapiji z insulinom; 50 % jih je poleg insulina jemalo 1 ali 2 peroralna antidiabetika. Med slednjimi jih je 80 % jemalo samo metformin, 12 % jih je jemalo metformin in sulfonilsečnino, preostali pa so uporabljali druge peroralne antidiabetike.

#### *V kombinaciji z metforminom pri predhodno nezdravljenih bolnikih*

Skupno 1.236 predhodno še nezdravljenih bolnikov z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 (HbA1c  $\geq 7,5$  % in  $\leq 12$  %) je sodelovalo v dveh študijah, kontroliranih z učinkovino; študiji sta trajali 24 tednov in sta bili namenjeni oceni učinkovitosti in varnosti dapagliflozina (5 mg ali 10 mg) v kombinaciji z metforminom v primerjavi z vsako posamezno od obeh učinkovin pri predhodno nezdravljenih bolnikih.

Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina v kombinaciji z metforminom (do 2000 mg na dan) je doseglo značilno izboljšanje HbA1c v primerjavi z vsako posamezno od obeh učinkovin (preglednica 8) in je povzročilo večje znižanje glukoze v plazmi na tešče (v primerjavi s posameznima učinkovinama) in večje zmanjšanje telesne mase (v primerjavi z metforminom).

**Preglednica 8. Rezultati po 24 tednih (LOCF<sup>a</sup>) v študiji kombiniranega zdravljenja z dapagliflozinom in metforminom, kontrolirani z učinkovino, pri predhodno nezdravljenih bolnikih**

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + Metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N <sup>b</sup>	211 <sup>b</sup>	219 <sup>b</sup>	208 <sup>b</sup>
<b>HbA1c (%)</b>			
Izhodišče (povprečje)	9,10	9,03	9,03
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-1,98	-1,45	-1,44
Razlika od dapagliflozina <sup>c</sup> (95 % IZ)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Razlika od metformina <sup>c</sup> (95 % IZ)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

<sup>a</sup>LOCF: prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene bolnike) [Last Observation Carried Forward].

<sup>b</sup>Vsi randomizirani bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem.

<sup>c</sup>Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost.

\*Vrednost  $p < 0,0001$ .

*Kombinirano zdravljenje z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem*

Pri preiskovancih, ki glikemije niso imeli urejene s samim metforminom (HbA1c  $\geq 8\%$  in  $\leq 12\%$ ), so v 28-tedenski, dvojno slepi, z učinkovino kontrolirani študiji primerjali kombinacijo dapagliflozina in eksenatida (agonist receptorjev GLP-1) v obliki s podaljšanim sproščanjem s samim dapagliflozinom in samim eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem. V primerjavi z izhodiščem se je HbA1c znižal v vseh zdravljenih skupinah. V primerjavi s samim dapagliflozinom ali samim eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je kombinirano zdravljenje z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem bolj znižalo HbA1c v primerjavi z izhodiščem (preglednica 9).

**Preglednica 9. Rezultati ene 28-tedenske študije kombinacije dapagliflozina in eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s samim dapagliflozinom in s samim eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem v kombinaciji z metforminom (bolniki z namenom zdravljenja (ITT - intent to treat patients))**

	10 mg dapagliflozina enkrat na dan + 2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden	10 mg dapagliflozina enkrat na dan + placebo enkrat na teden	2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden + placebo enkrat na dan
<b>Vrednost</b>			
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>230</b>	<b>227</b>
<b>HbA1c (%)</b>			
Izhodišče (povprečje)	9,29	9,25	9,26
Sprememba od izhodišča <sup>a</sup>	-1,98	-1,39	-1,60
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z zdravilom (95 % IZ)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
<b>Preiskovanci (%), ki so dosegli HbA1c &lt; 7 %</b>	44,7	19,1	26,9
<b>Telesna masa (kg)</b>			
Izhodišče (povprečje)	92,13	90,87	89,12
Sprememba od izhodišča <sup>a</sup>	-3,55	-2,22	-1,56
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z zdravilom (95 % IZ)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

N = število bolnikov, IZ = interval zaupanja.

<sup>a</sup>Prilagojena povprečja po metodi najmanjših kvadratov (povprečja po LS - least squares) in razlika/razlike sprememb vrednosti od izhodišča po 28. tednih med zdravljenimi skupinami so modelirali z uporabo mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM – mixed model with repeated measures), v katerem so bili zdravljenje, regija, izhodiščni stratum HbA1c (< 9,0 % ali ≥ 9,0 %), teden in zdravljenje glede na teden vključeni kot fiksni dejavniki in izhodiščna vrednost kot sopspremenljivka.

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

Vse vrednosti p so vrednosti p, prilagojene za večkratno testiranje.

Analize ne vključujejo meritev po rešilnem zdravljenju in po predčasnem prenehanju uporabe raziskovanega zdravila.

Glukoza v plazmi na tešče

Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina v monoterapiji ali kot dodatkom bodisi k metforminu, glimepiridu, metforminu in sulfonilsečnini, sitagliptinu (z ali brez metformina) ali insulinu, je statistično značilno zmanjšalo glukozo v plazmi na tešče (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) v primerjavi s placebom (-0,33 do 0,21 mmol/l [-6,0 do 3,8 mg/dl]). Ta učinek je bil opažen 1. teden zdravljenja in se je ohranil v študijah, podaljšanih do 104. tedne.

Pri kombiniranem zdravljenju z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bilo v 28. tednu doseženo značilno večje znižanje glukoze v plazmi na tešče: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl) v primerjavi z -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) za dapagliflozin sam (p < 0,001) in -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) za eksenatid sam (p < 0,001).



V namenski študiji pri sladkornih bolnikih z eGFR od  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je zdravljenje z dapagliflozinom 24. teden doseglo znižanje glukoze v plazmi na tešče: sprememba je znašala -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) v primerjavi z -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) s placebom ( $p = 0,001$ ).

#### Postprandialna glukoza

Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina kot dodatka h glimepiridu, je 24. teden statistično značilno zmanjšalo postprandialno glukozo po 2 urah; ta učinek se je ohranil do 48. tedna.

Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina kot dodatka k sitagliptinu (z ali brez metformina) je do 24. tedna zmanjšalo postprandialno glukozo po 2 urah; ta učinek se je ohranil do 48. tedna.

Pri kombiniranem zdravljenju z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bilo v 28. tednu doseženo značilno večje znižanje postprandialne glukoze po 2 urah kot pri kateri od obeh zdravil samih.

#### Telesna masa

10 mg dapagliflozina kot dodatka bodisi metforminu, glimepiridu, metforminu in sulfonilsečnini sitagliptinu (z ali brez metformina) ali insulinu, je do 24. tedna statistično značilno zmanjšalo telesno maso ( $p < 0,0001$ , preglednici 5 in 6). Ti učinki so se ohranili v dolgoročnih študijah. Po 48 tednih je bila razlika z dapagliflozinom kot dodatkom sitagliptinu (z ali brez metformina) v primerjavi s placebom -2,22 kg. Po 102 tednih je bila razlika z dapagliflozinom kot dodatkom metforminu v primerjavi s placebom -2,14 kg in kot dodatkom insulinu v primerjavi s placebom -2,88 kg.

Dapagliflozin je kot dodatek zdravljenju z metforminom v z učinkovino kontrolirani študiji neinferiornosti, v primerjavi z glipizidom, statistično značilno znižal telesno maso za -4,65 kg po 52 tednih ( $p < 0,0001$ , preglednica 4); znižanje se je 104. in 208. teden ohranilo (-5,06 kg po 104 in -4,38 kg po 208 tednih).

Pri kombiniranem zdravljenju z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bilo doseženo značilno večje zmanjšanje telesne mase kot pri kateri od obeh zdravil samih (preglednica 9).

V 24-tedenski študiji so pri 182 osebah s sladkorno boleznijo ocenili telesno sestavo z uporabo dvoenergijske rentgenske absorpcionometrije (DXA), in sicer je 10 mg dapagliflozina, dodanega metforminu, v primerjavi s kombinacijo placeba in metformina, značilno zmanjšal telesno maso in maso telesnega maščevja, merjeno z DXA in brez zmanjšanja mršavega tkiva ali tekočin. Zdravljenje s kombinacijo zdravila Forxiga in metformina je, v primerjavi s kombinacijo placeba in metformina, v podštudiji z magnetnoresonančnim slikanjem, številčno zmanjšalo količino visceralnega maščevja.

#### Krvni tlak

V predhodno specificirani kumulativni analizi 13 s placebom kontroliranih študij, je zdravljenje z 10 mg dapagliflozina do 24. tedna spremenilo sistolični krvni tlak v primerjavi z izhodiščem za -3,7 mmHg in diastolični krvni tlak za -1,8 mmHg v primerjavi s skupino s placebom, kjer je bila sprememba sistoličnega krvnega tlaka -0,5 mmHg in diastoličnega -0,5 mmHg. Po obdobju do 104 tedne so opažali podobna znižanja.

Pri kombiniranem zdravljenju z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bilo v 28. tednu doseženo značilno večje znižanje sistoličnega krvnega tlaka (-4,3 mmHg) v primerjavi z dapagliflozinom samim (-1,8 mmHg,  $p < 0,05$ ) ali eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem samim (-1,2 mmHg,  $p < 0,01$ ).

V dveh 12-tedenskih, s placebo kontroliranih študijah so uporabili 10 mg dapagliflozina ali placebo pri skupaj 1.062 bolnikih, ki so imeli neustrezno urejeno sladkorno bolezen tipa 2 in hipertenzijo (kljub predhodnemu stabilnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzina v eni študiji oziroma z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzina ter dodatnim antihipertenzivom v drugi študiji). Po 12 tednih je 10 mg dapagliflozina skupaj z običajnim antidiabetičnim zdravljenjem v obeh

študijah prineslo izboljšanje HbA1c ter znižanje za placebo korigiranega sistoličnega krvnega tlaka za povprečno 3,1 oz. 4,3 mmHg.

V namenski študiji pri sladkornih bolnikih z eGFR od  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je zdravljenje z dapagliflozinom 24. teden doseglo znižanje sistoličnega krvnega tlaka sede: sprememba je znašala -4,8 mmHg v primerjavi z -1,7 mmHg s placebom (p < 0,05).

Urejenost glikemije pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic KLB (kronična bolezen ledvic) stopnje 3A (eGFR  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Učinkovitost dapagliflozina so ocenili v namenski študiji pri sladkornih bolnikih z eGFR od  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ki med običajnim zdravljenjem glikemije niso imeli ustrezno urejene. Zdravljenje z dapagliflozinom je v primerjavi s placebom doseglo znižanje HbA1c in telesne mase (preglednica 10).

**Preglednica 10. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina pri sladkornih bolnikih z eGFR od  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> po 24 tednih**

	Dapagliflozin <sup>a</sup> 10 mg	Placebo <sup>a</sup>
<b>N<sup>b</sup></b>	<b>159</b>	<b>161</b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Izhodišče (povprečje)	8,35	8,03
Sprememba od izhodišča <sup>b</sup>	-0,37	-0,03
Razlika v primerjavi s placebom <sup>b</sup> (95 % IZ)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
<b>Telesna masa (kg)</b>		
Izhodišče (povprečje)	92,51	88,30
Odstotek spremembe od izhodišča <sup>c</sup>	-3,42	-2,02
Razlika v odstotku spremembe v primerjavi s placebom <sup>c</sup> (95 % IZ)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

<sup>a</sup> Metformin ali metforminijev klorid je bil del običajnega zdravljenja pri 69,4 % bolnikov v skupini z dapagliflozinom in pri 64,0 % bolnikov v skupini s placebom.

<sup>b</sup> Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost.

<sup>c</sup> Dobljeno iz povprečja po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost.

\* p < 0,001

Bolniki z izhodiščno vrednostjo HbA1c  $\geq 9$  %

V predhodno določeni analizi oseb z izhodiščno vrednostjo HbA1c  $\geq 9,0$  %, je zdravljenje z 10 mg dapagliflozina povzročilo statistično pomembna zmanjšanja HbA1c po 24. tednih tako v monoterapiji (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča: -2,04 % za 10 mg dapagliflozina in 0,19 % za placebo) kot pri zdravljenju z dodatkom k metforminu (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča: -1,32 % za dapagliflozin in -0,53 % za placebo).

Srčno-žilni in ledvični izidi

Študija DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) je bila mednarodna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana klinična študija za ugotavljanje vpliva dapagliflozina v primerjavi s placebom na srčno-žilne izide med uporabo kot dodatka trenutnemu osnovnemu zdravljenju. Vsi bolniki so imeli sladkorno bolezen tipa 2 in bodisi vsaj dva dodatna dejavnika srčno-žilnega tveganja (starost  $\geq 55$  let za moške in  $\geq 60$  let za ženske ter – eno ali več – dislipidemijo, hipertenzijo ali trenutno uporabo tobaka) bodisi že razvito srčno-žilno bolezen.

Od 17160 randomiziranih bolnikov jih je 6974 (40,6 %) imelo razvito srčno-žilno bolezen, 10186 (59,4 %) pa jih razvite srčno-žilne bolezni ni imelo. 8582 bolnikov je bilo randomiziranih na 10 mg dapagliflozina in 8578 na placebo; bolnike so spremljali mediano 4,2 leta.

Povprečna starost študijske populacije je bila 63,9 leta in 37,4 % je bilo žensk. V celoti jih je 22,4 % imelo sladkorno bolezen  $\leq 5$  let, povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 11,9 leta. Povprečni HbA1c je bil 8,3 % in povprečni ITM 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

Izhodiščno je imelo 10,0 % bolnikov v anamnezi srčno popuščanje. Povprečna eGFR je bila 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 7,4 % bolnikov je imelo eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in 30,3 % bolnikov je imelo mikro- ali makroalbuminurijo (razmerje med albuminom in kreatininom v urinu [UACR] ≥ 30 do ≤ 300 mg/g [mikro-] oz. > 300 mg/g [makro-]).

Večina bolnikov (98 %) je izhodiščno uporabljala eno ali več zdravil za sladkorno bolezen, med njimi metformin (82 %), insulin (41 %) in sulfonilsečnino (43 %).

Primarna opazovana dogodka sta bila čas do prvega dogodka iz sestavljenega dogodka srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta ali ishemične možganske kapi (MACE) in čas do prvega dogodka iz sestavljenega dogodka sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja ali srčno-žilne smrti. Sekundarna opazovana dogodka sta bila sestavljeni ledvični opazovani dogodek in umrljivost zaradi vseh vzrokov.

#### *Pomembni neželeni srčno-žilni dogodki*

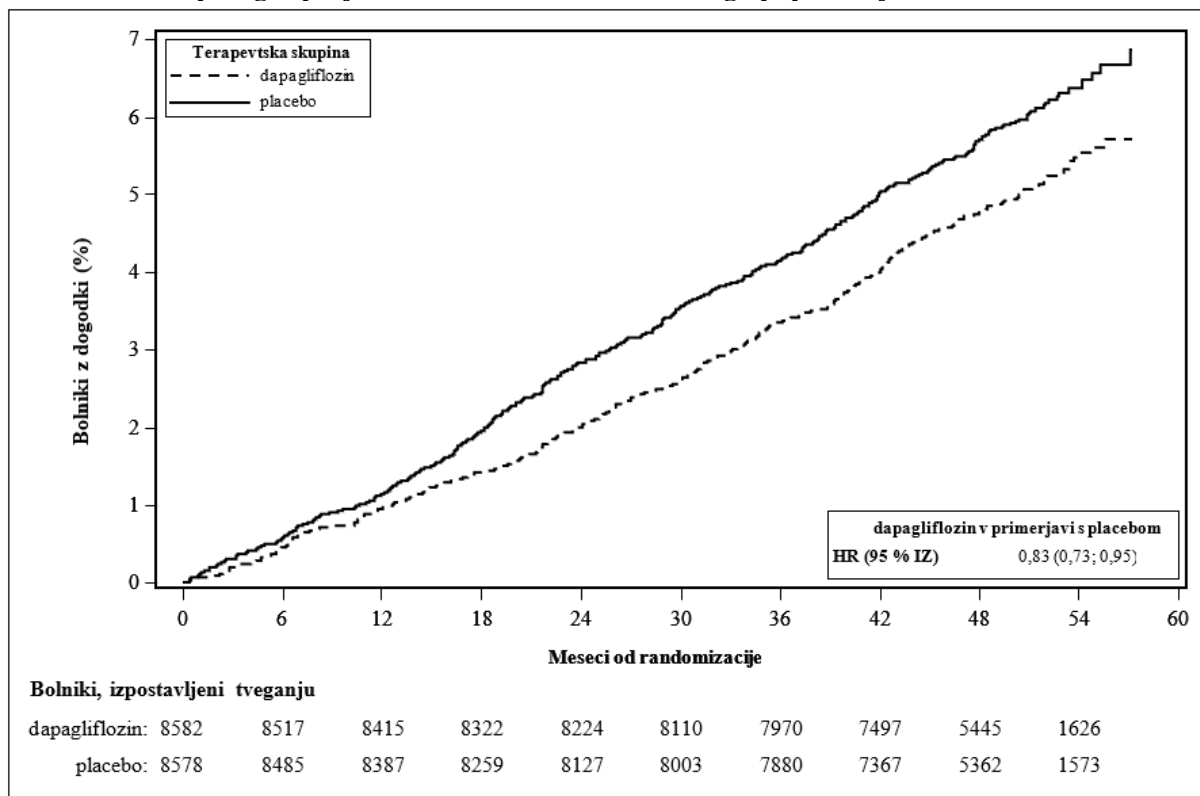
Dapagliflozin v odmerku 10 mg je bil v primerjavi s placebom neinferioren, kar zadeva sestavljeni dogodek srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta ali ishemične možganske kapi (enostranska vrednost  $p < 0,001$ ).

#### *Srčno popuščanje ali srčno-žilna smrt*

Dapagliflozin v odmerku 10 mg je bil v primerjavi s placebom superioren, kar zadeva preprečitev sestavljenega dogodka sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja ali srčno-žilne smrti (slika 1). Glavni dejavnik za razliko v terapevtskem učinku so bili sprejemi v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja; razlik v srčno-žilni smrti ni bilo (slika 2).

Terapevtsko korist dapagliflozina v primerjavi s placebom so opažali tako pri bolnikih z izhodiščno prisotno razvito srčno-žilno boleznijo in tistih brez nje kot pri bolnikih z izhodiščno prisotnim srčnim popuščanjem in brez njega ter je bila prisotna v ključnih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, delovanjem ledvic (eGFR) in regijo.

**Slika 1: Čas do prvega sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja oz. do srčno-žilne smrti**

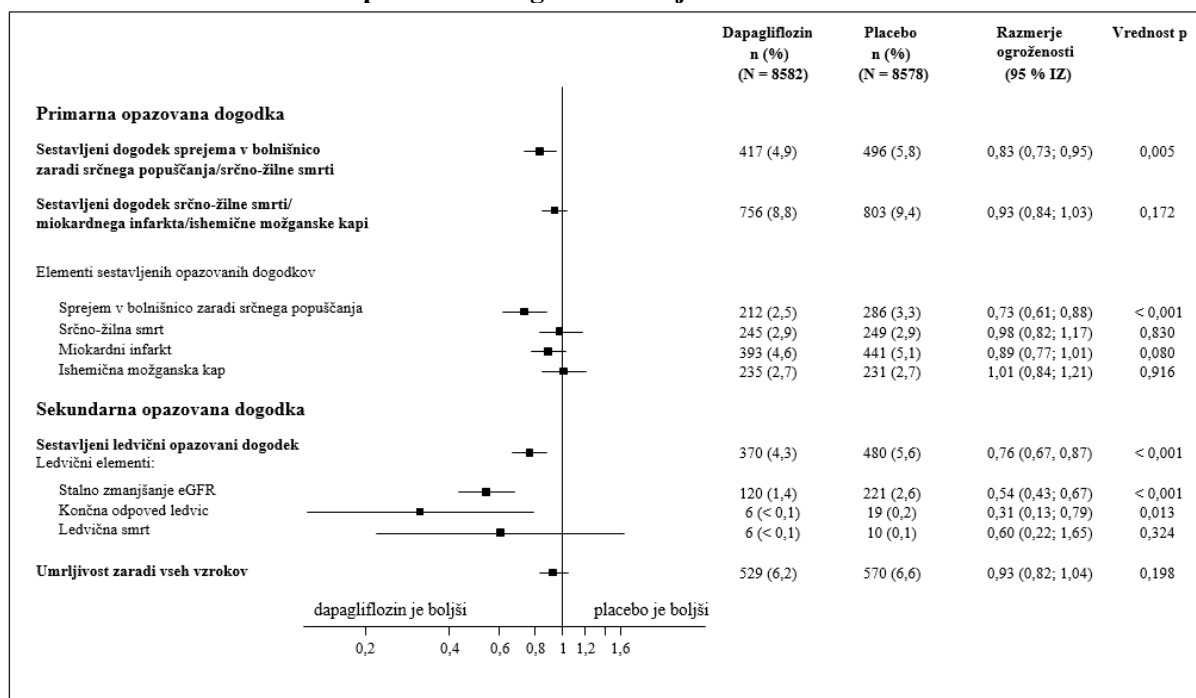


Podatek o številu bolnikov, izpostavljenih tveganju, pomeni število bolnikov, izpostavljenih tveganju na začetku obdobja.

HR = razmerje ogroženosti (Hazard ratio) IZ = interval zaupanja.

Rezultati o primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkih so prikazani na sliki 2. Superiornost dapagliflozina v primerjavi s placebom za MACE ni bila dokazana ( $p = 0,172$ ). Ledvični sestavljeni opazovani dogodek in umrljivost zaradi vseh vzrokov zato nista bila testirana kot del postopka potrditvenega testiranja.

**Slika 2: Terapevtski učinki glede primarnih sestavljenih opazovanih dogodkov in njihovih elementov ter sekundarnih opazovanih dogodkov in njihovih elementov**



Ledvični sestavljeni opazovani dogodek je bil opredeljen kot: trajno, potrjeno  $\geq 40$ -odstotno zmanjšanje eGFR do eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in/ali končna odpoved ledvic (dializa  $\geq 90$  dni ali presaditev ledvice, trajno, potrjeno zmanjšanje eGFR na  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in/ali ledvična ali srčno-žilna smrt.

Vrednosti p so dvostranske. Vrednosti p za sekundarna opazovana dogodka in za posamezne elemente so nominalne. Čas do prvega dogodka je bil analiziran s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti. Števila prvih dogodkov posameznih elementov so dejanska števila prvih dogodkov za vsak element in se ne seštejejo v število dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku.

IZ = interval zaupanja

### Nefropatija

Dapagliflozin je zmanjšal pojavnost elementov sestavljenega dogodka potrjenega, trajnega zmanjšanja eGFR, končne odpovedi ledvic in ledvične ali srčno-žilne smrti. Glavni dejavnik za razliko v terapevtskem učinku je bilo zmanjšanje dogodkov ledvičnega elementa: trajnega zmanjšanja eGFR, končne odpovedi ledvic in ledvične smrti (slika 2).

Razmerje ogroženosti (ROg) za čas do nefropatije (trajno zmanjšanje eGFR, končna odpoved ledvic in ledvična smrt) je bilo z dapagliflozinom v primerjavi s placebom 0,53 (95 % IZ 0,43; 0,66).

Poleg tega je dapagliflozin zmanjšal pojavljanje novonastale trajne albuminurije (ROg 0,79 [95 % IZ 0,72; 0,87]) in je povzročil večje nazadovanje makroalbuminurije (ROg 1,82 [95 % IZ 1,51; 2,20]) v primerjavi s placebom.

### Sladkorna bolezen tipa 1

Dapagliflozin so kot dodatek prilagodljivemu odmerku insulina raziskali v dveh 24-tedenskih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah z 28-tedenskim podaljšanjem za ovrednotenje učinkovitosti in varnosti pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, ki glikemije niso imeli ustrezno urejene (to je bilo opredeljeno kot HbA1c  $\geq 7,5$  %) samo z insulinom. Po 8-tedenskem obdobju uvajanja za optimizacijo bolnikovega vodenja sladkorne bolezni (urejenost

glikemije, vključno s hiperglikemijami in hipoglikemijami, dieta in telesna dejavnost) so skupno 1646 bolnikov s HbA1c  $\geq 7,5$  % in  $\leq 10,5$  %, randomizirali na 5 mg dapagliflozina enkrat na dan, 10 mg dapagliflozina enkrat na dan ali placebo enkrat na dan. Med celotno študijo so odmerki insulina prilagajali, kot se je zdelo primerno.

#### Urejenost glikemije

24 teden je zdravljenje z dapagliflozinom enkrat na dan izboljšalo HbA1c statistično značilno bolj kot placebo (preglednica 11). Ta izsledek se je skladal po vseh podskupinah. Po 52 tednih je bila prilagojena povprečna sprememba HbA1c od izhodišča s 5 mg dapagliflozina v primerjavi s placebom -0,33 % v prvi študiji in -0,20 % v drugi. Zdravljenje z dapagliflozinom v primerjavi s placebom ni bilo povezano s povečanjem odstotka bolnikov s hipoglikemičnimi dogodki. Število bolnikov s hudimi hipoglikemijami je bilo po 24 tednih med terapevtskima skupinama uravnoteženo (6,9 % v skupini s 5 mg dapagliflozina in 7,5 % v skupini s placebom).

Odstotek bolnikov, ki so dosegli znižanje HbA1c za  $\geq 0,5$  % brez hudih hipoglikemij, je bil značilno večji med prejemniki dapagliflozina kot med prejemniki placeba (preglednica 11).

**Preglednica 11. Rezultati iz 24 tedna v dveh s placebom kontroliranih kliničnih študij dapagliflozina kot dodatka insulinu pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 1**

Parameter učinkovitosti	Študija MB102229		Študija MB102230	
	Dapagliflozin 5 mg + insulin	Placebo + insulin	Dapagliflozin 5 mg + insulin	Placebo + insulin
	N = 259	N = 260	N = 271	N = 272
<b>HbA1c (%)</b>				
Izhodiščno (povprečje)	8,52	8,50	8,45	8,40
Sprememba od izhodišča	-0,45	-0,03	-0,34	0,03
Razlika v primerjavi s placebom	-0,42*		-0,37*	
95 % IZ	(-0,56, -0,28)		(-0,49, -0,26)	
<b>Preiskovanci (%), ki so dosegli zmanjšanje HbA1c za <math>\geq 0,5</math> % brez hudih hipoglikemij</b>	49,6*	25,3	39,5*	20,1
<b>Telesna masa (kg)</b>				
Izhodiščno (povprečje)	81,67	84,42	79,22	79,03
Sprememba od izhodišča	-2,84	0,15	-2,50	0,06
Razlika v primerjavi s placebom	-2,96*		-2,56*	
95 % IZ	(-3,63, -2,28)		(-3,12, -2,00)	

\*  $p < 0,0001$  v primerjavi z placebom.

#### Variabilnost glukoze v krvi

Prilagojeni povprečni spremembi povprečne amplitude odmikov glukoze s 5 mg dapagliflozina v primerjavi s placebom od izhodišča do 24. tedna sta bili -0,96 mmol/l (-17,30 mg/dl) v prvi študiji in -0,55 mmol/l (-9,85 mg/dl) v drugi študiji ( $p < 0,0001$ ).

V teh dveh študijah so od izhodišča do 24. tedna ugotovili statistično značilno večji odstotek odčitkov glukoze v razponu od  $> 70$  mg/dl do  $\leq 180$  mg/dl s 5 mg dapagliflozina kot s placebom (+9,11 % v eni in +9,02 % v drugi študiji). Tega povečanja ni spremljalo povečanje odstotka 24-urnih odčitkov glukoze  $< 70$  mg/dl.

### Odmerek insulina

Razliki v odstotku znižanja celotnega odmerka insulina od izhodišča do 24. tedna med 5 mg dapagliflozina in placebom sta bili statistično značilni ( $p < 0,0001$ ), in sicer -8,80 % v prvi študiji in -10,78 % v drugi študiji.

### Telesna masa

Z dapagliflozinom je bilo v primerjavi s placebom dokazano statistično značilno zmanjšanje telesne mase (preglednica 11). Pri bolnikih, zdravljenih z dapagliflozinom, je bilo med 24-tedenskim obdobjem ugotovljeno stalno zmanjšanje telesne mase. Po 52 tednih je bila prilagojena povprečna sprememba telesne mase od izhodišča s 5 mg dapagliflozina v primerjavi s placebom -2,56 kg v prvi študiji in -3,50 kg v drugi študiji.

### Srčno popuščanje

Študija DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure) je bila mednarodna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa in s placebom kontrolirana študija. Vanjo so bili vključeni bolniki s srčnim popuščanjem (funkcijski razred od II do IV po NYHA [New York Heart Association]) in zmanjšanim iztisnim deležem (LVEF [left ventricular ejection fraction]  $\leq 40$  %). Namen študije je bil ugotoviti vpliv dapagliflozina v primerjavi s placebom, dodanega osnovnemu standardnemu zdravljenju, na pojavnost srčno-žilne smrti in poslabšanje srčnega popuščanja.

Od 4.744 bolnikov jih je bilo 2.373 randomiziranih na 10 mg dapagliflozina in 2.371 na placebo; bolnike so spremljali mediano 18 mesecev. Povprečna starost populacije v študiji je bila 66 let, 77 % je bilo moških.

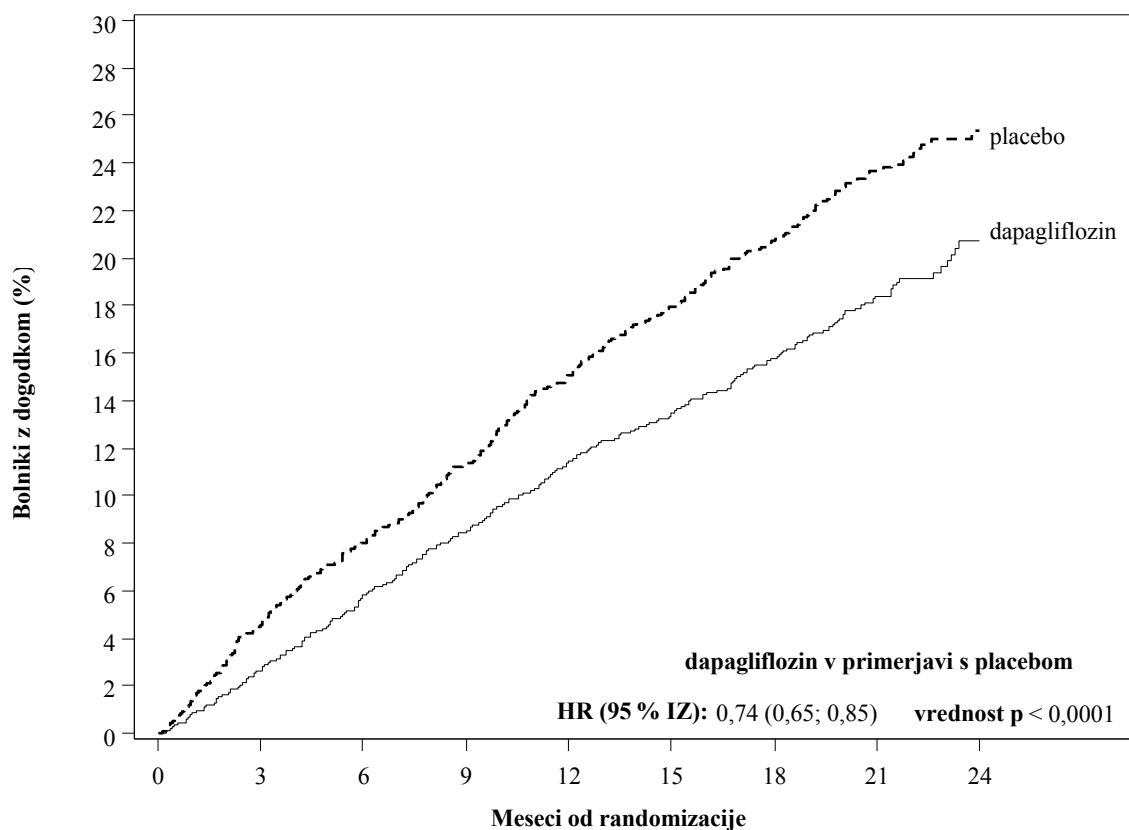
Izhodiščno je bilo 67,5 % bolnikov uvrščenih v razred II po NYHA, 31,6 % v razred III in 0,9 % v razred IV, mediani LVEF je bil 32 %, 56 % primerov srčnega popuščanja je bilo ishemične etiologije, 36 % neishemične in 8 % neznane etiologije. V vsaki od terapevtskih skupin je imelo 42 % bolnikov anamnezo sladkorne bolezni tipa 2, dodatne 3 % bolnikov v vsaki skupini pa so kot bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 opredelili na podlagi vrednosti  $HbA1c \geq 6,5$  % ob zajetju v študijo in ob randomizaciji. Bolniki so bili deležni standardnega zdravljenja; 94 % jih je prejemalo zaviralec ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II ali zaviralec neprilizina in angiotenzinskih receptorjev (ARNI (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor), 11 %), 96 % antagonist beta adrenergičnih receptorjev, 71 % antagonist mineralokortikoidnih receptorjev (MRA), 93 % diuretik, 26 % pa jih je imelo implantabilno napravo.

Bolniki, ki so imeli ob vključevanju v študijo  $eGFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, so bili vključeni v študijo. Povprečna eGFR je bila 66 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 41 % bolnikov je imelo  $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in 15 % jih je imelo  $eGFR < 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Srčno-žilna smrt in poslabšanje srčnega popuščanja

Dapagliflozin je bil superioren placebo pri preprečevanju primarnega sestavljenega opazovanega dogodka srčno-žilne smrti, sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja ali nujnega obiska zaradi srčnega popuščanja (ROg 0,74 [95 % IZ: 0,65; 0,85],  $p < 0,0001$ ). Učinek je bil opazen zgodaj in se je ohranil ves čas trajanja študije (slika 3).

**Slika 3: Čas do prvega pojava sestavljenega dogodka srčno-žilne smrti, sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja ali nujnega obiska zaradi srčnega popuščanja**



**Bolniki, izpostavljeni tveganju**

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

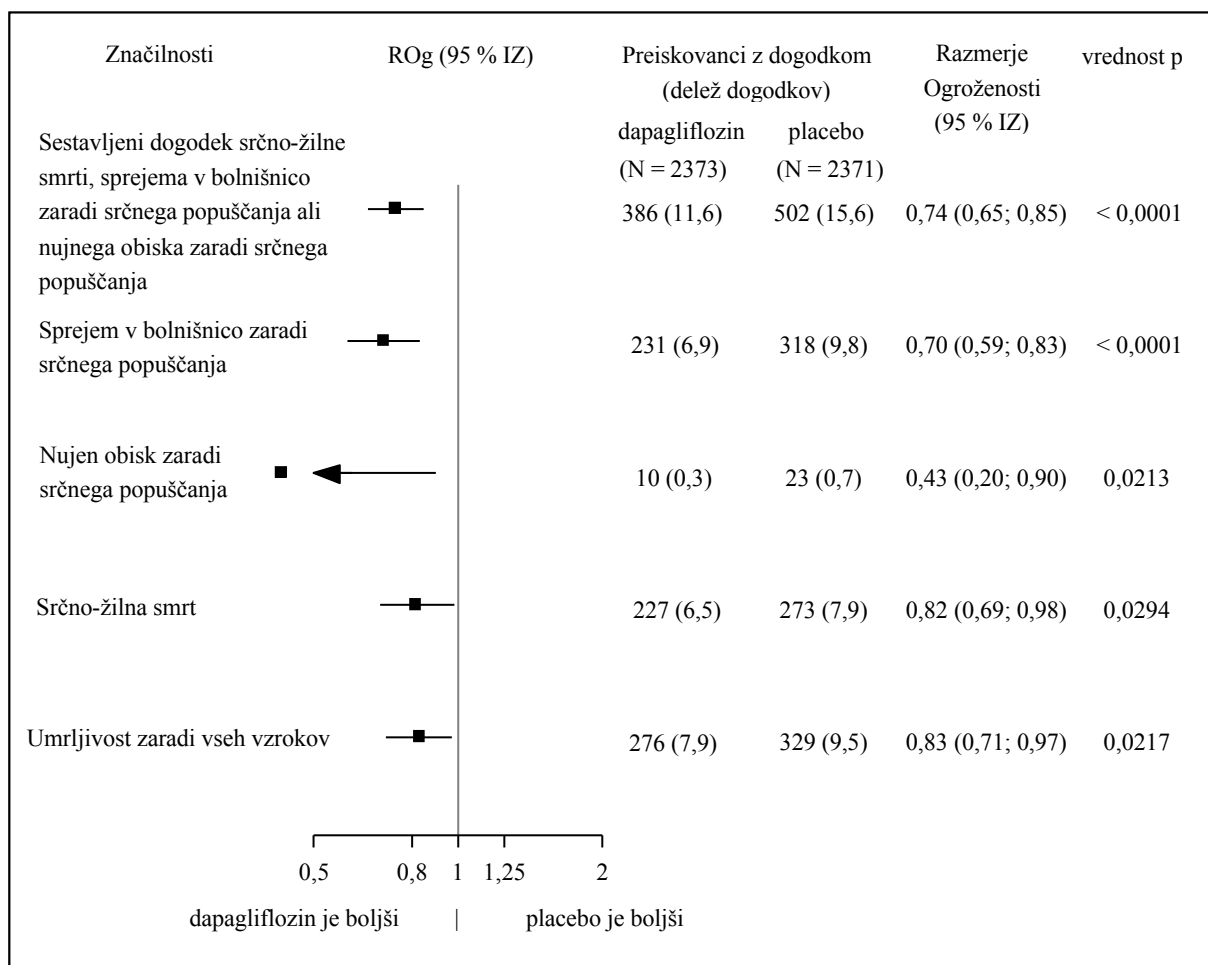
HR = razmerje ogroženosti (Hazard ratio) IZ = interval zaupanja.

Nujen obisk zaradi srčnega popuščanja je bil opredeljen kot nujen, nenačrtovan pregled pri zdravniku, npr. v ambulanti za nujno pomoč, s potrebo po zdravljenju poslabšanja srčnega popuščanja (razen zgolj povečanja odmerka peroralnih diuretikov).

Podatek o številu bolnikov, izpostavljenih tveganju, pomeni število bolnikov, izpostavljenih tveganju na začetku obdobja.

K terapevtskemu učinku so posamezno pripomogli vsi trije elementi primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (slika 4). Nujnih obiskov zaradi srčnega popuščanja je bilo malo.

**Slika 4. Terapevtski učinki za primarni sestavljeni opazovani dogodek, njegove elemente in umrljivost zaradi vseh vzrokov**



Nujen obisk zaradi srčnega popuščenja je bil opredeljen kot nujen, nenačrtovan pregled pri zdravniku, npr. v ambulanti za nujno pomoč, s potrebo po zdravljenju poslabšanja srčnega popuščenja (razen zgolj povečanja odmerka peroralnih diuretikov).

Števila prvih dogodkov posameznih elementov so dejanska števila prvih dogodkov za vsak element in se ne seštejejo v število dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku.

Deleži dogodkov so prikazani kot število preiskovancev z dogodkom na 100 bolnik-let spremljanja.

Vrednosti p za posamezne elemente in za umrljivost zaradi vseh vzrokov so nominalne.

Dapagliflozin je zmanjšal tudi skupno število sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščenja (prvih in ponovnih) in srčno-žilnih smrti; v skupini z dapagliflozinom je bilo 567 dogodkov in v skupini s placebom 742 (razmerje deležev 0,75 [95 % IZ: 0,65; 0,88], p = 0,0002).

Korist zdravljenja z dapagliflozinom so v primeru srčnega popuščenja opažali tako pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 kot pri bolnikih brez sladkorne bolezni. Dapagliflozin je zmanjšal primarni sestavljeni opazovani dogodek pojavnosti srčno-žilne smrti in poslabšanja srčnega popuščenja z ROg 0,75 (95 % IZ: 0,63; 0,90) pri bolnikih s sladkorno boleznijo in 0,73 (95 % IZ: 0,60; 0,88) pri bolnikih brez sladkorne bolezni.

Terapevtska korist dapagliflozina v primerjavi s placebom glede primarnega opazovanega dogodka je bila dosledna tudi po drugih ključnih podskupinah, vključno s sočasnim zdravljenjem srčnega popuščenja, delovanjem ledvic (eGFR), starostjo, spolom in regijo.

#### Izidi po navedbi bolnikov – simptomi srčnega popuščenja

Terapevtski učinek dapagliflozina na simptome srčnega popuščenja so ocenjevali z oceno KCCQ-TSS (Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire); ta kvantificira pogostnost



in izrazitost simptomov srčnega popuščanja, vključno z utrujenostjo, perifernimi edemi, dispnejo in ortopnejo. Ocena sega od 0 do 100, pri čemer višja ocena pomeni boljše zdravstveno stanje.

Zdravljenje z dapagliflozinom je statistično značilno in klinično pomembno koristilo pri simptomih srčnega popuščanja v primerjavi s placebom, merjeno s spremembo KCCQ-TSS od izhodišča do 8. meseca (razmerje dobitka 1,18 [95 % IZ: 1,11; 1,26],  $p < 0,0001$ ). K rezultatom sta pripomogla tako pogostnost simptomov kot breme simptomov. Korist je bila opazna tako glede izboljšanja simptomov srčnega popuščanja kot preprečitve poslabšanja simptomov srčnega popuščanja.

Analiza bolnikov z odzivom je pokazala, da je bil delež bolnikov s klinično pomembnim izboljšanjem ocene KCCQ-TSS od izhodišča po 8 mesecih (opredeljeno kot 5 točk ali več) v terapevtski skupini z dapagliflozinom večji kot v skupini s placebom. Delež bolnikov s klinično pomembnim poslabšanjem (opredeljeno kot 5 točk ali več) pa je bil v terapevtski skupini z dapagliflozinom manjši kot v skupini s placebom. Z dapagliflozinom opažene koristi so se ohranile tudi v primeru uporabe bolj konzervativnih mejnih vrednosti za večjo klinično pomembno spremembo (preglednica 12).

**Preglednica 12. Število in odstotek bolnikov s klinično pomembnim izboljšanjem in poslabšanjem ocene KCCQ-TSS po 8 mesecih**

Sprememba od izhodišča po 8 mesecih:	dapagliflozin	placebo		
	10 mg $n^a = 2086$	$n^a = 2062$		
<i>Izboljšanje</i>	<b>n (%)</b> z izboljšanjem <sup>b</sup>	<b>n (%)</b> z izboljšanjem <sup>b</sup>	<b>Razmerje obetov<sup>c</sup></b> <b>(95 % IZ)</b>	<b>Vrednost p<sup>f</sup></b>
≥ 5 točk	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 točk	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 točk	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
<i>Poslabšanje</i>	<b>n (%)</b> s poslabšanjem <sup>d</sup>	<b>n (%)</b> s poslabšanjem <sup>d</sup>	<b>Razmerje obetov<sup>e</sup></b> <b>(95 % IZ)</b>	<b>Vrednost p<sup>f</sup></b>
≥ 5 točk	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	< 0,0001
≥ 10 točk	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001

<sup>a</sup> Število bolnikov, ki so imeli zabeleženo oceno KCCQ-TSS ali so umrli pred potekom 8 mesecev.

<sup>b</sup> Število bolnikov, ki so imeli zabeleženo izboljšanje za vsaj 5, 10 ali 15 točk od izhodišča. Za bolnike, ki so umrli pred določeno časovno točko, je upoštevano, kot da se jim stanje ni izboljšalo.

<sup>c</sup> Pri izboljšanju je razmerje obetov > 1 v korist 10 mg dapagliflozina.

<sup>d</sup> Število bolnikov, ki so imeli zabeleženo poslabšanje za vsaj 5 ali 10 točk od izhodišča. Za bolnike, ki so umrli pred določeno časovno točko, je upoštevano, kot da se jim je stanje poslabšalo.

<sup>e</sup> Pri poslabšanju je razmerje obetov < 1 v korist 10 mg dapagliflozina.

<sup>f</sup> Vrednosti p so nominalne.

### Nefropatija

Dogodkov ledvičnega sestavljenega opazovanega dogodka (potrjeno trajno zmanjšanje eGFR za ≥ 50 %, končna odpoved ledvic ali ledvična smrt) je bilo malo; pojavnost je bila 1,2 % v skupini z dapagliflozinom in 1,6 % v skupini s placebom.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z dapagliflozinom za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 in sladkorne bolezni tipa 1 za eno ali več

podskupin pediatrične populacije (za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z dapagliflozinom za vse podskupine pediatrične populacije za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Dapagliflozin se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira. Največja koncentracija dapagliflozina v plazmi ( $C_{max}$ ) je običajno dosežena v 2 urah po dajanju na tešče. Geometrični sredini vrednosti  $C_{max}$  in  $AUC_{\tau}$  dapagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja sta bili po odmerkih 10 mg enkrat na dan 158 ng/ml in 628 ng h/ml. Absolutna peroralna biološka uporabnost dapagliflozina po dajanju odmerka 10 mg je 78 %. Dajanje zelo mastnega obroka je zmanjšala  $C_{max}$  dapagliflozina za do 50 % in podaljšala  $t_{max}$  za približno 1 uro, ni pa spremenila AUC v primerjavi s stanjem na tešče. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne. Zdravilo Forxiga se torej lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### Porazdelitev

Dapagliflozin je približno v 91 % vezan na beljakovine. Različne bolezni (npr. okvara ledvic ali jeter) niso spremenile vezave na beljakovine. Povprečni volumen porazdelitve dapagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja je 118 litrov.

### Biotransformacija

Dapagliflozin se obsežno presnovi, predvsem z nastankom neaktivnega presnovka dapagliflozin-3-O-glukuronida. Dapagliflozin-3-O-glukuronid ali drugi presnovki ne prispevajo k učinkom zmanjšanja vrednosti glukoze. Nastajanje dapagliflozin-3-O-glukuronida poteka z encimom UGT1A9, ki je prisoten v jetrih in ledvicah; presnova s sistemom CYP je bila pri človeku manj pomembna pot očistka.

### Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku 10 mg dapagliflozina pri zdravih osebah je bil povprečni plazemski končni razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) dapagliflozina 12,9 ure. Povprečni skupni sistemski očistek dapagliflozina, danega intravensko, je bil 207 ml/min. Dapagliflozin in sorodni presnovki se izločijo predvsem z urinom, pri čemer je manj kot 2 % nespremenjenega dapagliflozina. Po dajanju 50 mg odmerka [ $^{14}C$ ]-dapagliflozina se ga je 96 % izločilo, in sicer 75 % v urinu in 21 % v blatu. V blatu se je približno 15 % odmerka izločilo kot nespremenjenega.

### Linearnost

Izpostavljenost dapagliflozinu se je v razponu odmerkov od 0,1 do 500 mg povečevala sorazmerno s povečevanjem odmerka. Njegova farmakokinetika se s časom, med ponavljajočim dnevnim odmerjanjem v obdobju do 24 tednov, ni spremenila.

### Posebne skupine bolnikov

#### Okvara ledvic

V primerjavi z osebami s sladkorno boleznijo tipa 2 in normalnim delovanjem ledvic so v stanju dinamičnega ravnovesja (20 mg dapagliflozina enkrat na dan, 7 dni) imele osebe s sladkorno boleznijo tipa 2 in z blago okvaro ledvic povprečno sistemsko izpostavljenost dapagliflozinu večjo za 32 %, tiste z zmerno okvaro 60 % in tiste s hudo okvaro 87 % (stopnja okvare je bila ugotovljena s plazemskim

očistkom joheksola). Štiriindvajseturno izločanje glukoze z urinom v stanju dinamičnega ravnovesja je bilo močno odvisno od delovanja ledvic: pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic je to bilo 85 g glukoze/dan, z blago okvaro ledvic 52 g/dan, z zmerno okvaro 18 g/dan in s hudo okvaro 11 g/dan. Vpliv hemodialize na izpostavljenost dapagliflozinu ni znan.

#### Okvara jeter

Pri osebah z blago ali zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughu) sta bila povprečna  $C_{\max}$  in AUC dapagliflozina večja do 12 % oziroma do 36 % v primerjavi z usklajenimi zdravimi primerjalnimi osebami. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne. Pri osebah s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) je bila povprečna  $C_{\max}$  dapagliflozina 40 % večja in njegova AUC 67 % večja kot pri usklajenih zdravih primerjalnih osebah.

#### Starejši ( $\geq 65$ let)

Pri bolnikih, starih do 70 let, ni klinično pomembne večje izpostavljenosti zgolj zaradi starosti. Vendar je mogoče pričakovati večjo izpostavljenost zaradi s starostjo povezanega zmanjšanja delovanja ledvic. Za sklepanje o izpostavljenosti bolnikov, starejših od 70 let, ni dovolj podatkov.

#### Pediatrična populacija

Farmakokinetika pri pediatrični populaciji ni bila raziskana.

#### Spol

Ocenjeno je, da je povprečna  $AUC_{ss}$  dapagliflozina pri ženskah približno 22 % večja kot pri moških.

#### Rasa

Sistemska izpostavljenost se med belsko, črnsko in azijsko raso klinično ni pomembno razlikovala.

#### Telesna masa

Izpostavljenost dapagliflozinu se s povečevanjem telesne mase zmanjšuje. Zato je lahko izpostavljenost pri bolnikih z majhno telesno maso nekoliko večja in pri bolnikih z veliko telesno maso nekoliko manjša. Vendar te razlike ne veljajo za klinično pomembne.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na plodnost ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V dveletni študiji kancerogenosti dapagliflozin tako pri miših kot pri podganah ni sprožil nastanka tumorjev pri nobenem od ocenjenih odmerkov.

#### Toksični učinki na razmnoževanje in razvoj

Neposredna uporaba dapagliflozina pri nedavno odstavljenih podganjih mladičih in posredna izpostavljenost med pozno brejostjo (časovni obdobji, ki ustrezata drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti glede na dozorevanje ledvic pri človeku) ter med obdobjem dojenja sta bili povezani z večjo pojavnostjo in/ali izrazitostjo razširitev ledvičnega meha in tubulov pri potomstvu.

V študiji toksičnosti pri mladičih so po neposredni uporabi dapagliflozina pri mladih podganah od 21. do 90. postnatalnega dneva pri vseh ravnih odmerkov ugotovili razširitve ledvičnega meha in tubulov; izpostavljenost mladičev pri najmanjšem preskušanem odmerku je bila  $\geq 15$ -krat tolikšna kot je največji priporočeni odmerek za človeka. Ti izsledki so bili povezani s povečanjem mase ledvic, ki je bilo povezano z odmerkom, in makroskopskim povečanjem ledvic, opaznim pri vseh odmerkih. Pri mladih živalih ugotovljene razširitve ledvičnega meha in tubulov, med približno 1-mesečnim obdobjem okrevanja, niso povsem izginile.

V ločeni študiji pre- in postnatalnega razvoja so podganjim samicam-materam odmerjali to zdravilo od 6. dne gestacije do 21. postnatalnega dneva; mladiči so bili posredno izpostavljeni *in utero* in med obdobjem dojenja. (Izvedena je bila satelitska študija za oceno izpostavljenosti dapagliflozinu v mleku in pri mladičih.) Večjo pojavnost in izrazitost razširitve ledvičnega meha so opazali pri odraslem

potomstvu obravnavanih samic-mater, vendar le pri največjem preskušanem odmerku (pri katerem je bila izpostavljenost mater dapagliflozinu 1.415-krat in mladičev 137-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka). Dodatni toksični učinki na razvoj so bili omejeni na z odmerkom povezana zmanjšanja telesne mase mladičev, zabeležili pa so jih le pri odmerkih  $\geq 15$  mg/kg/dan (to je povezano z izpostavljenostjo mladičev, ki je  $\geq 29$ -krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka). Maternalna toksičnost je bila opazna le pri največjemu preskušanemu odmerku in je bila omejena na prehodna zmanjšanja telesne mase in uživanje hrane pri tem odmerku. Raven brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – no observed adverse effect level) za razvojne toksične učinke – najmanjši preskušani odmerek – je povezana z večkratnikom maternalne sistemske izpostavljenosti, ki je približno 19-krat tolikšna kot izpostavljenost človeka pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka.

V dodatnih študijah embrio-fetalnega razvoja pri podganah in kuncih so dapagliflozin dajali v presledkih, ki so se ujemali z glavnimi obdobji organogeneze pri posamezni živalski vrsti. Pri kuncih niso pri nobenem od odmerkov ugotovili niti maternalne niti razvojne toksičnosti; največji preskušani odmerek je bil povezan s sistemske izpostavljenostjo, ki je bila približno 1.191-krat tolikšna kot pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka. Pri podganah ni bil dapagliflozin ne embrioletalen ne teratogen pri izpostavljenostih, ki so bile do 1.441-krat tolikšne kot pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460i)  
laktoza  
krospovidon (E1202)  
silicijev dioksid (E551)  
magnezijev stearat (E470b)

#### Filmska obloga

polivinilalkohol (E1203)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec (E553b)  
železov oksid, rumeni (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Alu/Alu pretisni omot

Velikosti pakiranj s 14, 28 in 98 filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih koledarskih pretisnih omotih.

Velikosti pakiranj s 30 x 1 in 90 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/12/795/001 14 filmsko obloženih tablet

EU/1/12/795/002 28 filmsko obloženih tablet

EU/1/12/795/003 98 filmsko obloženih tablet

EU/1/12/795/004 30 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

EU/1/12/795/005 90 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 12. november 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 28. avgust 2017

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## **1. IME ZDRAVILA**

Forxiga 10 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena tableta vsebuje dapagliflozin propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 10 mg dapagliflozina.

### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 10 mg tableta vsebuje 50 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta (tableta)

Rumene, bikonveksne, rombaste, filmsko obložene tablete s približnimi diagonalami 1,1 x 0,8 cm in z vtisnjeno oznako "10" na eni strani ter "1428" na drugi strani.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Sladkorna bolezen tipa 2

Zdravilo Forxiga je indicirano pri odraslih za zdravljenje nezadostno urejene sladkorne bolezni tipa 2 kot dodatek dieti in telesni dejavnosti

- kot samostojno zdravljenje (monoterapija), če metformin zaradi intolerance ni primeren.
- kot dodatek drugim zdravilom za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2.

Za rezultate študij o kombinacijah zdravil, učinkih na urejenost glikemije, srčno-žilnih dogodkih in proučevanih populacijah glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1.

#### Srčno popuščanje

Zdravilo Forxiga je indicirano pri odraslih za zdravljenje simptomatskega kroničnega srčnega popuščanja z zmanjšanim iztisnim deležem.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje

##### Sladkorna bolezen tipa 2

Priporočeni odmerek je 10 mg dapagliflozina enkrat na dan.

Kadar se dapagliflozin uporablja v kombinaciji z insulinom ali z zdravili, ki spodbujajo izločanje insulina, kot so sulfonilsečnine, je za zmanjšanje tveganja za pojav hipoglikemije treba razmisliti o manjšem odmerku insulina oziroma zdravila, ki spodbuja izločanje insulina (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

##### Srčno popuščanje

Priporočeni odmerek je 10 mg dapagliflozina enkrat na dan.

V študiji DAPA-HF so dapagliflozin uporabljali skupaj z drugimi zdravljenji za srčno popuščanje (glejte poglavje 5.1).

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Zdravljenje sladkorne bolezni pri bolnikih z okvaro ledvic*

Glikemična učinkovitost zdravila Forxiga je odvisna od delovanja ledvic, zato se tega zdravila ne sme uvesti za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih, ki imajo hitrost glomerulne filtracije [GFR] < 60 ml/min. Zdravljenje je treba prekiniti pri GFR trajno pod 45 ml/min (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Prilagoditev odmerka glede na delovanje ledvic ni potrebna.

##### *Zdravljenje srčnega popuščanja pri bolnikih z okvaro ledvic*

Prilagoditev odmerka glede na delovanje ledvic ni potrebna (glejte poglavje 4.4).

Izkušenj z uporabo dapagliflozina za zdravljenje srčnega popuščanja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) je malo.

##### *Okvara jeter*

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je priporočljiva uporaba začetnega odmerka 5 mg. Če bolnik odmerek dobro prenaša, se lahko ta poveča na 10 mg (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1*

Zdravilo Forxiga 10 mg ni priporočljivo za zdravljenje srčnega popuščanja pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 (glejte poglavje 4.4).

##### *Starejši (≥ 65 let)*

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna.

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost dapagliflozina pri otrocih, starih 0 do < 18 let še nista bili ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Zdravilo Forxiga se jemlje peroralno, enkrat na dan, kadar koli tekom dneva, s hrano ali brez nje. Tablete je treba zaužiti cele.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Okvara ledvic

##### *Zdravljenje sladkorne bolezni*

Glikemična učinkovitost dapagliflozina je odvisna od delovanja ledvic in je pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic zmanjšana, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa je učinkovitost verjetno odsotna (glejte poglavja 4.2, 5.1 in 5.2). Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min), je v primerjavi s placebom večji delež oseb, zdravljenih z dapagliflozinom, imel neželene učinke povečanja kreatinina, fosforja, parathormona (PTH) in hipotenzijo.

Zdravila Forxiga se za izboljšanje urejenosti glikemije v okviru zdravljenja sladkorne bolezni ne sme uvesti pri bolnikih, ki imajo GFR < 60 ml/min. Zdravljenje je treba prekiniti pri GFR trajno pod

45 ml/min. Zdravilo Forxiga ni bilo raziskano pri hudi okvari ledvic (GFR < 30 ml/min) ali pri končni odpovedi ledvic (ESRD – end-stage renal disease).

Priporočljivo je redno spremljanje delovanja ledvic kot sledi:

- Pred začetkom zdravljenja z dapagliflozinom in nato vsaj enkrat letno (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).
- Pred začetkom sočasnega zdravljenja z zdravili, ki lahko zmanjšajo delovanje ledvic in periodično potem.
- V primeru delovanja ledvic z GFR < 60 ml/min vsaj 2 do 4-krat na leto.

#### Zdravljenje srčnega popuščanja

Izkušenj z uporabo dapagliflozina za zdravljenje srčnega popuščanja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) je malo.

Pri bolnikih, ki prejemajo dapagliflozin za zdravljenje srčnega popuščanja in za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, je treba razmisliti o dodatnem zdravljenju za zniževanje glukoze, če se GFR trajno zniža pod 45 ml/min.

#### Okvara jeter

Izkušenj iz kliničnih študij pri bolnikih z okvaro jeter je malo. Izpostavljenost dapagliflozinu je povečana pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Uporaba pri bolnikih s tveganjem za zmanjšanje volumna in/ali hipotenzijo

Dapagliflozin, zaradi mehanizma delovanja, poveča diurezo; to lahko povzroči zmerno znižanje krvnega tlaka, opaženo v kliničnih študijah (glejte poglavje 5.1). To je lahko bolj izraženo pri bolnikih z zelo velikimi koncentracijami glukoze v krvi.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih bi z dapagliflozinom povzročen padec krvnega tlaka lahko pomenil tveganje, npr. pri bolnikih, ki se zdravijo z antihipertenzivi in imajo hipotenzijo v anamnezi ali pri starejših bolnikih.

V primeru sočasno prisotnih stanj, ki lahko povzročijo zmanjšanje volumna (npr. bolezen prebavil), je priporočljivo skrbno spremljanje statusa volumna (npr. fizični pregled, meritve krvnega tlaka, laboratorijske preiskave, vključno s hematokritom in elektrolitov). Če se pri bolniku pojavi zmanjšanje volumna, je priporočljivo začasno prekiniti zdravljenje z dapagliflozinom, dokler zmanjšanje ni odpravljeno (glejte poglavje 4.8).

#### Diabetična ketoacidoza

Zaviralce natrij-glukoznega soprenašalca 2 (SGLT2) je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo večje tveganje za DKA. Med bolniki, ki imajo lahko večje tveganje za DKA, so bolniki z majhno funkcijsko rezervo celic beta (npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1, bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z nizkim C-peptidom ali latentno avtoimunsko sladkorno boleznijo odraslih (LADA-latent autoimmune diabetes in adults) ali bolniki po prebolelem pankreatitisu), bolniki z boleznimi, ki zmanjšajo uživanje hrane ali povzročijo hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanju odmerka insulina in bolniki, ki imajo povečano potrebo po insulinu zaradi akutnih internističnih bolezni, operacije ali zlorabe alkohola.

Če se pojavijo nespecifični simptomi, npr. navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, težko dihanje, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati možnost, da gre za diabetično ketoacidozo. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, in sicer ne glede na koncentracijo glukoze v krvi.

Pred uvedbo dapagliflozina je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečevali nagnjenost h ketoacidozi.



Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico zaradi večjega kirurškega posega ali akutne resne bolezni. Pri teh bolnikih se priporoča spremljanje ketonov. Ravni ketonov je bolj priporočljivo meriti v krvi kot urinu. Zdravljenje z dapagliflozinom je mogoče znova uvesti, ko so vrednosti ketonov normalne in se bolnikovo stanje stabilizira.

#### Sladkorna bolezen tipa 2

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci SGLT2, tudi z dapagliflozinom, so poročali o redkih primerih DKA, vključno s smrtno nevarnimi primeri in primeri s smrtnim izidom. V številnih primerih je bila klinična slika te motnje neznačilna, koncentracija glukoze v krvi pa je bila le zmerno zvišana, pod 14 mmol/l (250 mg/dl).

V primeru suma na DKA ali diagnosticirane DKA je treba zdravljenje z dapagliflozinom takoj prenehati.

Bolnikom, ki so kdaj imeli DKA med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2, zaviralca SGLT2 ni priporočljivo znova uvesti, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

#### Sladkorna bolezen tipa 1

V študijah z dapagliflozinom pri sladkorni bolezni tipa 1 so o DKA poročali s pogostnostjo "pogosto". Dapagliflozina se v odmerku 10 mg ne sme uporabljati za zdravljenje bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1.

#### Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)

Po začetku trženja so poročali o primerih nekrotizirajočega fasciitisa presredka (znan tudi kot Fournierjeva gangrena) pri bolnikih in bolnicah, ki so jemali zaviralce SGLT2 (glejte poglavje 4.8). To je redek, vendar resen zaplet, ki je lahko življenjsko nevaren ter zahteva nujen kirurški poseg in zdravljenje z antibiotiki.

Bolnikom s simptomi, ki vključujejo bolečino, občutljivost, eritem ali otekanje v genitalnem predelu ali predelu presredka, skupaj s povišano telesno temperaturo in slabim počutjem, je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč. Zavedajte se, da se pred nekrotizirajočim fasciitisom lahko pojavi urogenitalna infekcija ali perinealni absces. Če obstaja sum na Fournierjevo gangreno, je treba zdravilo Forxiga ukiniti in uvesti takojšnje zdravljenje (vključno z antibiotiki in kirurško odstranitvijo prizadetega tkiva).

#### Okužbe sečil

Izločanje glukoze z urinom je lahko povezano s povečanjem tveganja za okužbe sečil, zato je med zdravljenjem pielonefritisa ali urosepse treba razmisliti o začasnem prenehanju uporabe dapagliflozina.

#### Starejši (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih obstaja večje tveganje za zmanjšanje volumna in večja verjetnost, da se zdravijo z diuretiki.

Pri starejših bolnikih obstaja večja verjetnost prisotnosti poslabšanega delovanja ledvic in/ali zdravljenja z antihipertenzivnimi zdravili, ki lahko povzročijo spremembe v delovanju ledvic, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE-I – angiotensin-converting enzyme inhibitors) in antagonisti angiotenzina II tipa I (ARB – angiotensin II type 1 receptor blockers). Za starejše bolnike veljajo enaka priporočila glede delovanja ledvic kot za ostale bolnike (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

## Srčno popuščanje

Izkušenj z dapagliflozinom v razredu IV po NYHA je malo.

## Amputacije na spodnjih okončinah

V dolgoročnih kliničnih študijah pri sladkorni bolezni z zaviralci SGLT2 so opazili povečano število primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov na nogah). Ni znano, ali gre za učinek, ki je značilen za celo skupino zdravil. Pomembno je, da bolnike s sladkorno boleznijo podučimo o rutinski preventivni negi stopal.

## Laboratorijske preiskave urina

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Forxiga, bodo zaradi njegovega mehanizma delovanja pozitivni na preiskavi za prisotnost glukoze v urinu.

## Laktoza

Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Farmakodinamična medsebojna delovanja

#### Diuretiki

Dapagliflozin lahko prispeva k diuretičnemu učinku tiazidnih diuretikov ter diuretikov zanke in lahko poveča tveganje za pojav dehidracije ter hipotenzije (glejte poglavje 4.4).

#### Insulin in zdravila, ki spodbujajo izločanje insulina

Insulin in zdravila, ki spodbujajo izločanje insulina, kot so sulfonilsečnine, povzročajo hipoglikemijo. Zato bo pri uporabi v kombinaciji z dapagliflozinom morda potreben manjši odmerek insulina ali zdravila, ki spodbuja izločanje insulina, da bi zmanjšali tveganje za pojav hipoglikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

### Farmakokinetična medsebojna delovanja

Presnova dapagliflozina poteka predvsem z glukuronidno konjugacijo preko UDP-glukuronoziltransferaze 1A9 (UGT1A9).

V študijah *in vitro* dapagliflozin ni niti zaviral citokroma P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, niti induciral CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi dapagliflozin spremenil presnovni očistek sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavljajo ti encimi.

### Vpliv drugih zdravil na dapagliflozin

Izvedene študije medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, ki so bile v glavnem izvedene po raziskovalnem načrtu z uporabo enkratnega odmerka, ne kažejo, da bi metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboza, hidroklorotiazid, bumetanid, valsartan ali simvastatin spremenili farmakokinetiko dapagliflozina.

Po sočasnem dajanju dapagliflozina in rifampicina (induktorja različnih aktivnih prenašalcev in encimov za presnovo zdravil), so zabeležili 22-odstotno zmanjšanje sistemske izpostavljenosti (AUC) dapagliflozinu, vendar brez klinično pomembnega vpliva na 24-urno izločanje glukoze z urinom. Prilagoditev odmerjanja ni priporočljiva. Klinično pomembnega učinka pri uporabi z drugimi induktorji (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom) ni pričakovati.

Po sočasnem dajanju dapagliflozina in mefenaminske kisline (zaviralca UGT1A9), so zabeležili 55-odstotno povečanje sistemske izpostavljenosti dapagliflozinu, vendar brez klinično pomembnega učinka na 24-urno izločanje glukoze z urinom. Prilagoditev odmerjanja ni priporočljiva.

#### Vpliv dapagliflozina na druga zdravila

V študijah medsebojnega delovanja pri zdravih preiskovancih, ki so bile v glavnem izvedene po raziskovalnem načrtu z uporabo enkratnega odmerka, dapagliflozin ni spremenil farmakokinetike metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana, digoksina (ki je substrat P-gp) ali varfarina (S-varfarina, ki je substrat CYP2C9); prav tako ni spremenil antikoagulantnih učinkov varfarina, merjenih z INR. Kombinacija enkratnega odmerka 20 mg dapagliflozina in simvastatina (substrata CYP3A4) je povzročila 19-odstotno povečanje AUC simvastatina in 31-odstotno povečanje AUC simvastatinske kisline. Povečanje izpostavljenosti simvastatinu in simvastatinski kislini ne velja za klinično pomembno.

#### Motenje preiskave z 1,5-anhidroglucitolom (1,5-AG)

Spremljanje urejenosti glikemije s preiskavo z določanjem ravni 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) v plazmi ni priporočeno, saj pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce SGLT2, z merjenjem vrednosti 1,5-AG ni mogoče zanesljivo spremljati urejenosti glikemije. Pri teh bolnikih je priporočena uporaba drugih metod za spremljanje urejenosti glikemije.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

O uporabi dapagliflozina pri nosečnicah ni podatkov. Študije na podganah so pokazale toksične učinke na razvijajoče se ledvice v obdobju, ki ustreza drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti pri človeku (glejte poglavje 5.3). Zato dapagliflozina ni priporočljivo uporabljati v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Ko je ugotovljena nosečnost, je treba zdravljenje z dapagliflozinom prekiniti.

#### Dojenje

Ni znano, ali se dapagliflozin in/ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Farmakodinamični in toksikološki podatki za živali, ki so na voljo, kažejo izločanje dapagliflozina/presnovkov v mleko kakor tudi farmakološke učinke pri dojenih mladičih (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Dapagliflozina se v obdobju dojenja ne sme uporabljati.

#### Plodnost

Vpliv dapagliflozina na plodnost pri človeku ni bil raziskan. Pri podganjih samcih in samicah dapagliflozin ni pokazal učinkov na plodnost pri nobenem od preskušanih odmerkov.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Forxiga nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, če se dapagliflozin uporablja skupaj s sulfonilsečnino ali insulinom.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

#### Sladkorna bolezen tipa 2

V kliničnih študijah pri sladkorni bolezni tipa 2 je bilo z dapagliflozinom zdravljenih več kot 15.000 bolnikov.

Primarno oceno varnosti in prenašanja so izvedli v vnaprej specificirani kumulativni analizi 13 kratkotrajnih (do 24 tednov trajajočih), s placebom nadzorovanih študij, v katere je bilo vključenih 2.360 preiskovancev, ki so prejeli 10 mg dapagliflozina, in 2.295 preiskovancev, ki so prejeli placebo.

V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom pri sladkorni bolezni tipa 2 (študija DECLARE, glejte poglavje 5.1) je 8.574 bolnikov prejelo 10 mg dapagliflozina in 8.569 placebo; mediani čas izpostavljenosti je bil 48 tednov. V celoti je bila izpostavljenost dapagliflozinu 30.623 bolnik-let.

Najpogosteje zabeleženi neželeni učinki v kliničnih študijah so bile okužbe spolovil.

#### Srčno popuščanje

V študiji srčno-žilnih izidov pri bolnikih s srčnim popuščanjem in zmanjšanim iztisnim deležem (študija DAPA-HF) je 2.368 bolnikov prejelo 10 mg dapagliflozina in 2.368 bolnikov placebo; mediani čas izpostavljenosti je bil 18 mesecev. Populacija bolnikov je vključevala bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in brez sladkorne bolezni ter bolnike z eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

V celoti so bile varnostne značilnosti dapagliflozina pri bolnikih s srčnim popuščanjem skladne z znanimi varnostnimi značilnostmi dapagliflozina.

### Seznam neželenih učinkov

V s placebom kontroliranih kliničnih študij in iz nadzora v obdobju trženja so ugotovili naslednje neželene učinke. Za nobenega ni bila ugotovljena povezanost z odmerkom. Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni po pogostosti in organskem sistemu (SOC - *system organ class*). Kategorije pogostosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1. Neželeni učinki v s placebom kontroliranih kliničnih študijah<sup>a</sup> in iz izkušenj v obdobju trženja**

Organski sistem	Zelo pogosti *	Pogosti *	Občasni **	Redki	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni		vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil <sup>*,b,c</sup> okužba sečil <sup>*,b,d</sup>	glivična okužba <sup>**</sup>		nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena) <sup>b,i</sup>
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija (pri sočasni uporabi s SU ali z insulinom) <sup>b</sup>		zmanjšanje volumna <sup>b,e</sup> žeja <sup>**</sup>	diabetična ketocidoza (v primeru uporabe pri sladkorni bolezni tipa 2) <sup>b,i,k</sup>	
Bolezni živčevja		omotica			
Bolezni			zaprtost <sup>**</sup>		

Organski sistem	Zelo pogosti *	Pogosti *	Občasni **	Redki	Zelo redki
<i>prebavil</i>			suha usta**		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		izpuščaji <sup>i</sup>			angioedem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		bolečine v hrbtu*			
<i>Bolezni sečil</i>		disurija poliurija <sup>*,f</sup>	nikturija**		
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			vulvovaginalno srbenje** srbenje spolovil**		
<i>Preiskave</i>		povečan hematokrit <sup>g</sup> zmanjšan ledvični očistek kreatinina med uvodnim zdravljenjem <sup>b</sup> dislipidemija <sup>h</sup>	povečanje kreatinina v krvi med uvodnim zdravljenjem** <sup>b</sup> povečanje sečnine v krvi** zmanjšanje telesne mase**		

<sup>a</sup> Preglednica prikazuje 24-tedenske (kratkoročne) podatke, ne glede na glikemično reševanje.

<sup>b</sup> Za dodatne informacije glejte ustrezno podpoglavje v nadaljevanju.

<sup>c</sup> Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil vključujejo, npr. vnaprej definirane prednostne izraze: vulvovaginalna glivična okužba, vaginalna okužba, balanitis, glivična okužba spolovil, vulvovaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis kandida, genitalna kandidoza, okužba spolovil, okužba spolovil pri moškem, okužba spolnega uda, vulvitis, bakterijski vaginitis, absces vulve.

<sup>d</sup> Okužbe sečil obsegajo naslednje prednostne izraze, naštetje v zaporedju opisanih pogostnosti: okužba sečil, cistitis, okužba sečil z *Escherichia*, okužba genitourinarnega trakta, pielonefritis, trigonitis, uretritis, okužba ledvic in prostatitis

<sup>e</sup> Zmanjšanje volumna vključuje, npr. vnaprej definirane prednostne izraze: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija.

<sup>f</sup> Poliurija vključuje prednostne izraze: polakisurija, poliurija, zmanjšano izločanje urina.

<sup>g</sup> Povprečni odstotek spremembe hematokrita od izhodišča je bil 2,30 % z 10 mg dapagliflozina in -0,33 % s placebom. Vrednosti hematokrita > 55 % so bile zabeležene pri 1,3 % preiskovancev, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, in pri 0,4 % tistih, ki so prejeli placebo.

<sup>h</sup> Povprečni odstotek spremembe od izhodišča za 10 mg dapagliflozina v primerjavi s placebom, je bil za: celokupni holesterol 2,5 % v primerjavi z 0,0 %; holesterol HDL 6,0 % v primerjavi z 2,7 %; holesterol LDL 2,9 % v primerjavi z -1,0 %; trigliceridi -2,7 % v primerjavi z -0,7 %.

<sup>i</sup> Glejte poglavje 4.4.

<sup>j</sup> Neželeni učinek je bil ugotovljen med nadzorom v obdobju trženja. Izpuščaji vključujejo naslednje prednostne izraze, naštetje v zaporedju po pogostnosti v kliničnih študijah: izpuščaji, generaliziran izpuščaji, srbeč izpuščaji, makularni izpuščaji, makulo-papularni izpuščaji, pustularni izpuščaji, vezikularni izpuščaji in eritematozni izpuščaji. V kliničnih študijah, kontroliranih z učinkovino in s placebom (dapagliflozin; n = 5936, vse kontrolne osebe; n = 3403) je bila pogostnost izpuščaja z dapagliflozinom (1,4 %) podobna kot pri vseh kontrolnih osebah (1,4 %).

<sup>k</sup> O tem so poročali v študiji srčno-žilnih izidov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (DECLARE). Pogostnost na podlagi letnega deleža.

\* Opisano pri  $\geq 2$  % preiskovancev ter pri  $\geq 1$  % več in pri vsaj 3 preiskovancih več med uporabo 10 mg dapagliflozina kot med uporabo placeba.

\*\* Po navedbi raziskovalca morda povezano, verjetno povezano ali povezano s preizkušanim zdravilom ter opisano pri  $\geq 0,2$  % preiskovancev ter pri  $\geq 0,1$  % več in pri vsaj 3 preiskovancih več med uporabo 10 mg dapagliflozina kot med uporabo placeba.

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil*

V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o vulvovaginitisu, balanitisu in sorodnih okužbah spolovil poročali pri 5,5 % oseb, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina, in 0,6 % oseb, ki so prejemale placebo. Večina okužb je bila blagih do zmernih, preiskovanci so se odzvali na začetno standardno zdravljenje in okužbe so le redko povzročile prekinitve zdravljenja z dapagliflozinom. O teh okužbah so pogosteje poročali pri ženskah (8,4 % za dapagliflozin in 1,2 % za placebo) ter pri preiskovancih s predhodno anamnezo in torej večjo verjetnostjo za pojav ponovne okužbe.

V študiji DECLARE je bilo število bolnikov z okužbo spolovil kot resnim neželenim učinkom majhno in uravnoteženo: po 2 bolnika v skupini z dapagliflozinom in v skupini s placebo.

V študiji DAPA-HF niso poročali o resnem neželenem učinku "okužba spolovil" pri nobenem bolniku v skupini z dapagliflozinom, v skupini s placebo pa so o njem poročali pri enem bolniku. V skupini z dapagliflozinom so neželeni učinki okužb spolovil povzročili prenehanje zdravljenja pri 7 (0,3 %) bolnikih, v skupini s placebo pa pri nobenem bolniku.

### *Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)*

Med obdobjem trženja so poročali o primerih Fournierjeve gangrene pri bolnikih, ki so jemali zaviralce SGLT2, vključno z dapagliflozinom (glejte poglavje 4.4).

V študiji DECLARE, v katero je bilo vključenih 17.160 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in v kateri je bil mediani čas izpostavljenosti 48 mesecev, so skupno poročali o 6 primerih Fournierjeve gangrene: o 1 v skupini, zdravljeni z dapagliflozinom, in o 5 v skupini, ki je prejela placebo.

### *Hipoglikemija*

Pogostost pojavljanja hipoglikemij je bila odvisna od vrste osnovnega zdravljenja v kliničnih študijah pri sladkorni bolezni.

V študijah dapagliflozina v monoterapiji, kot dodatek metforminu ali kot dodatek sitagliptinu (z ali brez metformina), je bila pogostost blagih hipoglikemij med terapevtskimi skupinami, vključno s placebo, do 102 tednov zdravljenja podobna (< 5 %). V vseh študijah je bilo hudih hipoglikemij malo, njihova pogostost pa je bila med skupinami, zdravljenimi z dapagliflozinom oziroma s placebo, primerljiva. V študijah dodatka k zdravljenju s sulfonilsečnino in dodatka k insulinu je bil delež hipoglikemij večji (glejte poglavje 4.5).

V študiji dodatka h glimepiridu (24. in 48. teden) so o blagih hipoglikemijah pogosteje poročali v skupini, ki je prejela 10 mg dapagliflozina in glimepirid (6,0 % in 7,9 %) kot v skupini, ki je prejela placebo in glimepirid (2,1 % in 2,1 %).

V študiji dodatka k insulinu so hude hipoglikemije do 24. oziroma 104. tedna zabeležili pri 0,5 % oziroma 1,0 % prejemnikov kombinacije 10 mg dapagliflozina in insulina ter pri 0,5 % prejemnikov kombinacije placeba in insulina. Do 24. oziroma 104. tedna so blage hipoglikemije zabeležili pri 40,3 % oziroma 53,1 % prejemnikov kombinacije 10 mg dapagliflozina in insulina ter pri 34,0 % oziroma 41,6 % prejemnikov kombinacije placeba in insulina.

V študiji dodatka metforminu in sulfonilsečnini v obdobju do 24 tednov niso zabeležili hudih hipoglikemij. Blage hipoglikemije so zabeležili pri 12,8 % bolnikov, ki so prejemali 10 mg dapagliflozina ter metformin in sulfonilsečnino, in pri 3,7 % bolnikov, ki so prejemali placebo ter metformin in sulfonilsečnino.

V študiji DECLARE med uporabo dapagliflozina niso opazili večjega tveganja za hude hipoglikemije v primerjavi s placebo. O hudih hipoglikemijah so poročali pri 58 (0,7 %) bolnikih, ki so prejemali dapagliflozin, in pri 83 (1,0 %) bolnikih, ki so prejemali placebo.

V študiji DAPA-HF so o hudih hipoglikemijah poročali pri 4 (0,2 %) bolnikih tako v skupini z dapagliflozinom kot v skupini s placebom, pojavile pa so se samo pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

#### Zmanjšanje volumna

V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o učinkih, ki so nakazovali zmanjšanje volumna (vključno s poročili o dehidraciji, hipovolemiji ali hipotenziji) poročali pri 1,1 % oseb, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina, in 0,7 % oseb, ki so prejemale placebo. Resni neželeni učinki so se pojavili pri < 0,2 % oseb in so bili uravnoteženi med 10 mg dapagliflozina in placebom (glejte poglavje 4.4).

V študiji DECLARE je bilo število bolnikov z dogodki, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, med terapevtskima skupinama uravnoteženo: 213 (2,5 %) v skupini z dapagliflozinom in 207 (2,4 %) v skupini s placebom. O resnih neželenih učinkih so poročali pri 81 (0,9 %) bolnikih v skupini z dapagliflozinom in pri 70 (0,8 %) v skupini s placebom. Učinki so bili med terapevtskima skupinama na splošno uravnoteženi glede na podskupine po starosti, uporabi diuretikov, krvnem tlaku in uporabi zaviralcev ACE/antagonistov receptorjev za angiotenzin II tipa 1 (ARB - angiotenzin II type 1 receptor blockers). Med bolniki, ki so imeli izhodiščno eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, je bilo v skupini z dapagliflozinom 19 primerov resnih neželenih učinkov, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, v skupini s placebom pa 13.

V študiji DAPA-HF je imelo dogodke, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, 170 (7,2 %) bolnikov v skupini z dapagliflozinom in 153 (6,5 %) bolnikov v skupini s placebom. Resne dogodke s simptomi, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, je imelo v skupini z dapagliflozinom manj bolnikov (23 [1,0 %]) kot v skupini s placebom (38 [1,6 %]). Rezultati so bili podobni ne glede na izhodiščno prisotnost sladkorne bolezni in izhodiščno eGFR.

#### Diabetična ketoacidoza pri sladkorni bolezni tipa 2

V študiji DECLARE so v mediano 48 mesecih izpostavljenosti poročali o DKA pri 27 bolnikih v skupini z 10 mg dapagliflozina in pri 12 bolnikih v skupini s placebom. Primeri so bili enakomerno porazdeljeni skozi obdobje študije. Od 27 bolnikov, ki se jim je DKA pojavila v skupini z dapagliflozinom, jih je v času dogodka 22 sočasno prejemale insulin. Sprožilni dejavniki za DKA so bili takšni, kot so pričakovani v populaciji s sladkorno boleznijo tipa 2 (glejte poglavje 4.4).

V študiji DAPA-HF so o diabetični ketoacidozi poročali pri 3 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 v skupini z dapagliflozinom in pri nobenem bolniku v skupini s placebom.

#### Okužbe sečil

V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o okužbah sečil pogosteje poročali v povezavi z 10 mg dapagliflozina v primerjavi s placebom (4,7 % v primerjavi s 3,5 %; glejte poglavje 4.4). Večina okužb je bila blagih do zmernih in preiskovanci so se odzvali na začetno standardno zdravljenje in okužbe so le redko povzročile prekinitve zdravljenja z dapagliflozinom. O teh okužbah so pogosteje poročali pri ženskah ter pri preiskovancih s predhodno anamnezo in torej večjo verjetnostjo za pojav ponovne okužbe.

V študiji DECLARE so o resnih primerih okužb sečil redkeje poročali v skupini z 10 mg dapagliflozina (79 primerov, 0,9 %) v primerjavi s skupino s placebom (109 primerov, 1,3 %).

V študiji DAPA-HF je imelo resne neželene učinke okužbe sečil 14 (0,6 %) bolnikov v skupini z dapagliflozinom in 17 (0,7 %) v skupini s placebom. Tako v skupini z dapagliflozinom kot v skupini s placebom je bilo 5 (0,2 %) bolnikov, pri katerih so neželeni učinki povzročili prenehanje zdravljenja zaradi okužb sečil.

### Zvišan kreatinin

Neželene učinke, povezane z zvišanjem kreatinina, so združili v skupino (npr. zmanjšan ledvični očistek kreatinina, okvara ledvic, zvišan kreatinin v krvi in zmanjšana hitrost glomerularne filtracije). V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o tej skupini učinkov poročali pri 3,2 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg dapagliflozina, in pri 1,8 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali blago okvaro ledvic (izhodiščna ocenjena hitrost glomerularne filtracije [eGFR]  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) so o tej skupini učinkov poročali pri 1,3 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg dapagliflozina, in pri 0,8 % tistih, ki so prejeli placebo. Ti učinki so bili pogostejši pri bolnikih z izhodiščno ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije [eGFR]  $\geq 30$  in  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,5 % z 10 mg dapagliflozina in 9,3 % s placebom).

Dodatne ocene bolnikov, ki so imeli z ledvicami povezane neželene učinke, so pokazale, da se je večini kreatinin v serumu spremenil za  $\leq 0,5$  mg/dl v primerjavi z izhodiščem. Zvišanja kreatinina so bila med stalnim zdravljenjem na splošno prehodna in po prenehanju zdravljenja reverzibilna.

V študiji DECLARE, ki je zajela starejše bolnike in bolnike z okvaro ledvic (eGFR manj kot 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), se je eGFR sčasoma zmanjšal v obeh terapevtskih skupinah. Po 1 letu je bil eGFR v skupini z dapagliflozinom rahlo nižji, po 4 letih pa rahlo višji v primerjavi s skupino s placebom.

V študiji DAPA-HF se je eGFR sčasoma zmanjševala tako v skupini z dapagliflozinom kot v skupini s placebom. Začetno zmanjšanje povprečne eGFR je bilo -4,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v skupini z dapagliflozinom in -1,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v skupini s placebom. Po 20 mesecih je bila sprememba eGFR v primerjavi z izhodiščem med terapevtskima skupinama podobna: -5,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v skupini z dapagliflozinom in -4,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v skupini s placebom.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Enkratni peroralni odmerki dapagliflozina do 500 mg (tj. 50-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka) pri zdravih preiskovancih niso povzročili toksičnih učinkov. Ti preiskovanci so imeli v obdobju, ki je bilo odvisno od odmerka (vsaj 5 dni po odmerku 500 mg), zaznavno glukozo v urinu, brez poročil o dehidraciji, hipotenziji ali neravnovesju elektrolitov in brez klinično pomembnega vpliva na interval QTc. Pojavnost hipoglikemij je bila podobna kot pri placebo. V kliničnih študijah, v katerih so zdravim osebam in osebam s sladkorno boleznijo tipa 2 dajali odmerke do 100 mg enkrat na dan (tj. 10-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka), 2 tedna, je bila pojavnost hipoglikemij rahlo večja kot s placebom in ni bila povezana z odmerkom. Deleži neželenih dogodkov, vključujoč dehidracijo ali hipotenzijo, so bili podobni kot pri placebo in klinično pomembnih, z odmerkom povezanih sprememb laboratorijskih parametrov, vključno z elektroliti v serumu in biološkimi označevalci delovanja ledvic, niso ugotovili.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje kot ga narekuje bolnikovo klinično stanje. Odstranjevanje dapagliflozina s hemodializo ni bilo raziskano.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, zaviralci natrij-glukoznega soprenašalca 2 (SGLT2), oznaka ATC: A10BK01



### Mehanizem delovanja

Dapagliflozin je zelo močan ( $K_i$ : 0,55 nM), selektivni in reverzibilni zaviralec SGLT2.

Zavrtje SGLT2 z dapagliflozinom zmanjša reabsorpcijo glukoze iz glomerularnega filtrata v proksimalnem ledvičnem tubulu; to ob sočasnem zmanjšanju reabsorpcije natrija povzroči izločanje glukoze v urinu in osmotsko diurezo. Dapagliflozin torej poveča dostavo natrija v distalni tubul in to domnevno zveča tubuloglomerularno biološko povratno zvezo in zniža intraglomerularni tlak. V povezavi z osmotsko diurezo to povzroči zmanjšanje volumske preobremenitve, zniža krvni tlak ter zmanjša predobremenitev ("preload") in sistolično breme ("afterload"), kar lahko ugodno vpliva na remodeliranje srca. Med drugimi učinki sta povečanje hematokrita in zmanjšanje telesne mase. Ugodni vplivi dapagliflozina na srce niso odvisni samo od njegovega učinka na znižanje glukoze v krvi in tudi niso omejeni le na bolnike s sladkorno boleznijo, kot je pokazala študija DAPA-HF.

Dapagliflozin izboljša koncentracijo glukoze v plazmi na tešče in po obroku, tako da zmanjša ledvično reabsorpcijo glukoze in tako povzroči njeno izločanje z urinom. To izločanje glukoze (glukuretični učinek) je opazno že po prvem odmerku, je neprekinjeno v 24-urnem intervalu odmerjanja in se med obdobjem zdravljenja ohrani. Količina glukoze, ki se s tem mehanizmom odstrani skozi ledvice, je odvisna od koncentracije glukoze v krvi in od GFR. Zato ima dapagliflozin pri osebah z normalno ravno glukoze v krvi majhno nagnjenost k povzročanju hipoglikemije. Dapagliflozin ne poslabša normalnega endogenega nastajanja glukoze kot odziva na hipoglikemijo. Dapagliflozin deluje neodvisno od izločanja in delovanja insulina. V kliničnih študijah dapagliflozina so ugotovili izboljšanje homeostatske modelne ocene delovanja celic beta (HOMA celic beta).

SGLT2 je selektivno izražen v ledvicah. Dapagliflozin ne zavira drugih prenašalcev glukoze, pomembnih za prenos glukoze v periferna tkiva, in je > 1.400-krat bolj selektiven za SGLT2 kot za SGLT1, tj. glavnega prenašalca, odgovornega za absorpcijo glukoze v črevesu.

### Farmakodinamični učinki

Pri zdravih osebah in osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 se je po uporabi dapagliflozina povečala količina glukoze, izločene z urinom. Med 12-tedensko uporabo dapagliflozina v odmerku 10 mg na dan, se je pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 izločilo z urinom približno 70 g glukoze na dan (to ustreza 280 kcal/dan). Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina na dan, do 2 leti, so ugotovili ohranjeno izločanje glukoze.

To izločanje glukoze z urinom zaradi dapagliflozina pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 prav tako povzroči osmotsko diurezo in povečanje količine urina. Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 se je med zdravljenjem z 10 mg dapagliflozina ohranila večja količina urina 12 tednov in je znašala približno 375 ml/dan. Povečana količina urina je bila povezana z majhnim in prehodnim povečanjem izločanja natrija z urinom, ki pa ga niso spremljale spremembe koncentracije natrija v serumu.

Prehodno se je povečalo tudi izločanje sečne kisline z urinom (za 3 do 7 dni) in spremljalo ga je trajno zmanjšanje koncentracije sečne kisline v serumu. Po 24 tednih je zmanjšanje koncentracije sečne kisline v serumu segalo od -48,3 do -18,3 mikromolov/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

### Klinična učinkovitost in varnost

#### Sladkorna bolezen tipa 2

Tako izboljšanje urejenosti glikemije kot zmanjšanje srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti sta integralni del zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2.

Za oceno glikemične učinkovitosti in varnosti zdravila Forxiga so izvedli štirinajst dvojno slepih, randomiziranih, kontroliranih kliničnih študij, ki so zajela 7056 oseb s sladkorno boleznijo tipa 2; 4737 oseb je v teh študijah prejelo dapagliflozin. V dvanajstih študijah je zdravljenje trajalo 24 tednov in 8 od teh študij je imelo dolgoročno podaljšanja, ki so trajala od 24 do 80 tednov (do celotnega trajanja študije 104 tedne); v eni študiji je zdravljenje trajalo 28 tednov in ena študija je

trajala 52 tednov z dolgoročnima podaljšanjema 52 tednov in 104 tedne (celotno trajanje študije 208 tednov). Povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo od 1,4 do 16,9 let. Petdeset odstotkov (50 %) preiskovancev je imelo blago, 11 % pa zmerno okvaro ledvic. Enainpetdeset odstotkov (51 %) preiskovancev je bilo moških, 84 % belcev, 8 % Azijcev, 4 % črncev in 4 % drugih rasnih skupin. Enainosemdeset odstotkov (81 %) preiskovancev je imelo indeks telesne mase (ITM)  $\geq 27$ . Poleg tega sta bili pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 in hipertenzijo opravljene dve 12-tedenski, s placebom kontrolirani študiji.

Izvedli so študijo srčno-žilnih izidov (DECLARE), v kateri so primerjali 10 mg dapagliflozina s placebom pri 17160 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (z že razvito srčno-žilno boleznijo ali brez nje) za oceno vpliva na srčno-žilne in ledvične dogodke.

### Urejenost glikemije

#### *Monoterapija*

Za oceno varnosti in učinkovitosti monoterapije z zdravilom Forxiga pri osebah z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 so izvedli 24-tedensko, dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo (z dodatnim obdobjem podaljšanja). Zdravljenje z dapagliflozinom enkrat na dan je statistično značilno ( $p < 0,0001$ ) zmanjšalo HbA1c v primerjavi s placebom (Preglednica 2).

V obdobju podaljšanja se je zmanjšanje HbA1c ohranilo do 102. tedna (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča -0,61 % z 10 mg dapagliflozina in -0,17 % s placebom).

### **Preglednica 2. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina kot monoterapije po 24 tednih (LOCF<sup>a</sup>)**

	Monoterapija	
	dapagliflozin 10 mg	placebo
N <sup>b</sup>	70	75
<b>HbA1c (%)</b>		
Izhodišče (povprečje)	8,01	7,79
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-0,89	-0,23
Razlika v primerjavi s placebom <sup>c</sup> (95 % IZ)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
<b>Preiskovanci (%), ki so dosegli:</b>		
<b>HbA1c &lt; 7 %</b>		
Prilagojeno za izhodišče	50,8 <sup>§</sup>	31,6
<b>Telesna masa (kg)</b>		
Izhodišče (povprečje)	94,13	88,77
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-3,16	-2,19
Razlika v primerjavi s placebom <sup>c</sup> (95 % IZ)	-0,97 (-2,20; -0,25)	

<sup>a</sup> LOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene preiskovance) [Last observation carried forward]

<sup>b</sup> Vsi randomizirani preiskovanci, ki so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila v kratkoročnem dvojno slepem obdobju

<sup>c</sup> Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost

\* Vrednost  $p < 0,0001$  v primerjavi s placebom

<sup>§</sup> Ni ocenjeno za statistično značilnost zaradi postopka zaporednega preskušanja za sekundarne opazovane dogodke

### *Dodatek h kombiniranemu zdravljenju*

V 52-tedenski, z učinkovino kontrolirani študiji neinferiornosti (z 52-tedenskim in 104-tedenskim obdobjem podaljšanja), so zdravilo Forxiga ocenjevali kot dodatek k zdravljenju z metforminom v primerjavi s sulfonilsečnino (glipizid) kot dodatkom k zdravljenju z metforminom pri osebah z neustrezno urejenostjo glikemije (HbA1c  $> 6,5$  % in  $\leq 10$  %). Rezultati so pokazali podobno povprečno zmanjšanje HbA1c od izhodišča do 52. tedna v primerjavi z glipizidom, s čemer je bila dokazana neinferiornost (Preglednica 3). 104. teden je bila prilagojena povprečna sprememba HbA1c

od izhodišča pri dapagliflozinu -0,32 % in pri glipizidu -0,14 %. 208. teden je bila prilagojena povprečna sprememba HbA1c od izhodišča pri dapagliflozinu -0,10 % in pri glipizidu 0,20 %. 52., 104. in 208. teden je imel vsaj eno hipoglikemijo značilno manjši delež oseb, ki so prejemale dapagliflozin (3,5 %, 4,3 % in 5,0 %) v primerjavi s skupino, zdravljeno z glipizidom (40,8 %, 47,0 % in 50,0 %). Delež preiskovancev, ki so 104. teden in 208. teden še ostali v študiji, je bil v skupini z dapagliflozinom 56,2 % in 39,7 % ter v skupini z glipizidom 50,0 % in 34,6 %.

**Preglednica 3. Rezultati z učinkovino kontrolirane študije, ki je primerjala dapagliflozin z glipizidom kot dodatkom k metforminu po 52 tednih (LOCF<sup>a</sup>)**

<b>Parameter</b>	<b>dapagliflozin + metformin</b>	<b>glipizid + metformin</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
Izhodišče (povprečje)	7,69	7,74
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Razlika glede na glipizid + metformin <sup>c</sup> (95 % IZ)	0,00 <sup>d</sup> (-0,11; 0,11)	
<b>Telesna masa (kg)</b>		
Izhodišče (povprečje)	88,44	87,60
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Razlika glede na glipizid + metformin <sup>c</sup> (95 % IZ)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

<sup>a</sup> LOCF: Prenos zadnjega opažanja [Last observation carried forward]

<sup>b</sup> Randomizirane in zdravljene osebe z izhodiščno in vsaj še eno poizhodiščno meritvijo učinkovitosti

<sup>c</sup> Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost

<sup>d</sup> Neinferiorno glede na glipizid + metformin

\* Vrednost  $p < 0,0001$

Dapagliflozin je kot dodatek bodisi k metforminu, glimepiridu, metforminu in sulfonilsečnini, sitagliptinu (z ali brez metformina) ali insulinu po 24 tednih statistično značilno zmanjšal HbA1c v primerjavi z osebami, ki so prejemale placebo ( $p < 0,0001$ ; Preglednice 4, 5 in 6).

Zmanjšanje HbA1c, ugotovljeno 24. teden, v študijah dodatka h kombiniranemu zdravljenju (z glimepiridom in insulinom), se je ohranilo do 48. tedna (glimepirid) in do 104. tedna (insulin). V 48. tednu študije dodatka k sitagliptinu (z ali brez metformina) je bila prilagojena povprečna sprememba od izhodišča -0,30 % z 10 mg dapagliflozina in 0,38 % s placebom. V študiji dodatka k metforminu se je zmanjšanje HbA1c ohranilo do 102. tedna (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča -0,78 % z 10 mg dapagliflozina in 0,02 % s placebom). 104. teden je bilo z insulinom povzročeno (z dodatnim peroralnim antidiabetikom ali brez njega) znižanje HbA1c -0,71 % oziroma -0,06 % prilagojene povprečne spremembe od izhodišča z 10 mg dapagliflozina oziroma s placebom. Pri preiskovancih, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina je ostal odmerek insulina 48. in 104. teden v primerjavi z izhodiščem stabilen, povprečni odmerek je bil 76 i.e./dan. V skupini s placebom so 48. teden ugotovili povprečno povečanje za 10,5 i.e./dan (povprečni odmerek 84 i.e./dan) in 104. teden povečanje za 18,3 i.e./dan (povprečni odmerek 92 i.e./dan) v primerjavi z izhodiščem. Delež preiskovancev, ki so 104. teden še ostali v študiji, je bil v skupini z 10 mg dapagliflozina 72,4 % in v skupini s placebom 54,8 %.

**Preglednica 4. Rezultati 24-tedenskih (LOCF<sup>a</sup>), s placebom kontroliranih študij dapagliflozina kot dodatka h kombinaciji z metforminom ali sitagliptinom (z ali brez metformina)**

	Dodatek h kombinaciji			
	metformin <sup>1</sup>		zaviralec DPP-4 (sitagliptin <sup>2</sup> ) ± metformin <sup>1</sup>	
	dapagliflozin 10 mg	placebo	dapagliflozin 10 mg	placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	135	137	223	224
<b>HbA1c (%)</b>				
Izhodišče (povprečje)	7,92	8,11	7,90	7,97
Sprememba od izhodišča	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Razlika glede na placebo <sup>c</sup> (95 % IZ)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
<b>Preiskovanci (%), ki so dosegli:</b>				
<b>HbA1c &lt; 7 %</b>				
Prilagojeno za izhodišče	40,6**	25,9		
<b>Telesna masa (kg)</b>				
Izhodišče (povprečje)	86,28	87,74	91,02	89,23
Sprememba od izhodišča	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Razlika glede na placebo <sup>c</sup> (95 % IZ)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

<sup>1</sup>metformin ≥ 1500 mg/dan, <sup>2</sup>sitagliptin 100 mg/dan

<sup>a</sup> LOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene preiskovance) [Last observation carried forward]

<sup>b</sup> Vsi randomizirani preiskovanci, ki so vzeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem

<sup>c</sup> Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost

\* Vrednost p < 0,0001 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik

\*\* Vrednost p < 0,05 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik

**Preglednica 5. Rezultati 24-tedenskih s placebom kontroliranih študij dapagliflozina kot dodatka h kombinaciji s sulfonilsečnino (glimepirid) ali z metforminom in sulfonilsečnino**

	Dodatek h kombinaciji			
	sulfonilsečnina (glimepirid <sup>1</sup> )		sulfonilsečnina + metformin <sup>2</sup>	
	dapagliflozin 10 mg	placebo	dapagliflozin 10 mg	placebo
<b>N<sup>a</sup></b>	151	145	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>				
Izhodiščno (povprečje)	8,07	8,15	8,08	8,24
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Razlika v primerjavi s placebom <sup>c</sup>	-0,68*		-0,69*	
(95 % IZ)	(-0,86, -0,51)		(-0,89, -0,49)	
<b>Preiskovanci (%), ki so dosegli:</b>				
<b>HbA1c &lt; 7 % (LOCF)<sup>d</sup></b>				
Prilagojeno za izhodišče	31,7*	13,0	31,8*	11,1
<b>Telesna masa (kg) (LOCF)<sup>d</sup></b>				
Izhodiščno (povprečje)	80,56	80,94	88,57	90,07
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Razlika v primerjavi s placebom <sup>c</sup>	-1,54*		-2,07*	
(95 % IZ)	(-2,17, -0,92)		(-2,79, -1,35)	

<sup>1</sup>Glimepirid 4 mg/dan;

<sup>2</sup>Metformin (oblike s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem) ≥ 1500 mg/dan ter največji tolerirani odmerek (ki mora biti vsaj polovičen maksimalni odmerek) sulfonilsečnine vsaj 8 tednov pred zajetjem v študijo.

<sup>a</sup>Randomizirani in zdravljeni bolniki z izhodiščno in vsaj še eno poizhodiščno meritvijo učinkovitosti.

<sup>b</sup>Stolpca 1 in 2, HbA1c analiziran po metodi LOCF (glejte opombo d), stolpca 3 in 4, HbA1c analiziran z metodo LRM (glejte opombo e)

<sup>c</sup>Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost

<sup>d</sup>LOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene preiskovance) [Last observation carried forward]

eLRM: longitudinalna analiza s ponovljenimi meritvami

\*Vrednost p < 0,0001 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik/antidiabetiki

**Preglednica 6. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina v kombinaciji z insulinom (samim ali skupaj s peroralnim antidiabetikom) po 24 tednih (LOCF<sup>a</sup>)**

<b>Parameter</b>	<b>dapagliflozin 10 mg + insulin ± peroralni antidiabetiki<sup>2</sup></b>	<b>placebo + insulin ± peroralni antidiabetiki<sup>2</sup></b>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Izhodišče (povprečje)	8,58	8,46
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Razlika glede na placebo <sup>c</sup> (95 % IZ)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
<b>Telesna masa (kg)</b>		
Izhodišče (povprečje)	94,63	94,21
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Razlika glede na placebo (95 % IZ)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
<b>Povprečni dnevni odmerek insulina (i.e.)<sup>1</sup></b>		
Izhodišče (povprečje)	77,96	73,96
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Razlika glede na placebo <sup>c</sup> (95 % IZ)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Osebe z zmanjšanjem povprečnega dnevnega odmerka insulina za vsaj 10 % (%)	19,7**	11,0

<sup>a</sup> LOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred ali na datum prvega povečanja odmerka insulina, če je bilo potrebno) [Last observation carried forward]

<sup>b</sup> Vsi randomizirani preiskovanci, ki so vzeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem

<sup>c</sup> Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost in prisotnost peroralnega antidiabetika

\* Vrednost  $p < 0,0001$  v primerjavi s kombinacijo placeba + insulina ± peroralnega antidiabetika

\*\* Vrednost  $p < 0,05$  v primerjavi s kombinacijo placeba + insulina ± peroralnega antidiabetika

<sup>1</sup> Povečevanje insulinske sheme (vključno s kratkodnelujočim, srednjedogodelujočim in bazalnim insulinom) je bilo dovoljeno le, če so bolniki izpolnjevali vnaprej določena merila glede glukoze v plazmi na tešče.

<sup>2</sup> Petdeset odstotkov preiskovancev je bilo izhodiščno na monoterapiji z insulinom; 50 % jih je poleg insulina jemalo 1 ali 2 peroralna antidiabetika. Med slednjimi jih je 80 % jemalo samo metformin, 12 % jih je jemalo metformin in sulfonilsečnino, preostali pa so uporabljali druge peroralne antidiabetike.

#### *V kombinaciji z metforminom pri predhodno nezdravljenih bolnikih*

Skupno 1.236 predhodno še nezdravljenih bolnikov z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 (HbA1c  $\geq 7,5$  % in  $\leq 12$  %) je sodelovalo v dveh študijah, kontroliranih z učinkovino; študiji sta trajali 24 tednov in sta bili namenjeni oceni učinkovitosti in varnosti dapagliflozina (5 mg ali 10 mg) v kombinaciji z metforminom v primerjavi z vsako posamezno od obeh učinkovin pri predhodno nezdravljenih bolnikih.

Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina v kombinaciji z metforminom (do 2000 mg na dan) je doseglo značilno izboljšanje HbA1c v primerjavi z vsako posamezno od obeh učinkovin (preglednica 7) in je povzročilo večje znižanje glukoze v plazmi na tešče (v primerjavi s posameznima učinkovinama) in večje zmanjšanje telesne mase (v primerjavi z metforminom).

**Preglednica 7. Rezultati po 24 tednih (LOCF<sup>a</sup>) v študiji kombiniranega zdravljenja z dapagliflozinom in metforminom, kontrolirani z učinkovino, pri predhodno nezdravljenih bolnikih**

<b>Parameter</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg + Metformin</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg</b>	<b>Metformin</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	211 <sup>b</sup>	219 <sup>b</sup>	208 <sup>b</sup>
<b>HbA1c (%)</b>			
Izhodišče (povprečje)	9,10	9,03	9,03
Sprememba od izhodišča <sup>c</sup>	-1,98	-1,45	-1,44
Razlika od dapagliflozina <sup>c</sup> (95 % IZ)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Razlika od metformina <sup>c</sup> (95 % IZ)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

<sup>a</sup>LOCF: prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene bolnike) [Last Observation Carried Forward].

<sup>b</sup>Vsi randomizirani bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem.

<sup>c</sup>Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost.

\*Vrednost  $p < 0,0001$ .

*Kombinirano zdravljenje z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem*

Pri preiskovancih, ki glikemije niso imeli urejene s samim metforminom (HbA1c  $\geq 8\%$  in  $\leq 12\%$ ), so v 28-tedenski, dvojno slepi, z učinkovino kontrolirani študiji primerjali kombinacijo dapagliflozina in eksenatida (agonist receptorjev GLP-1) v obliki s podaljšanim sproščanjem s samim dapagliflozinom in samim eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem. V primerjavi z izhodiščem se je HbA1c znižal v vseh zdravljenih skupinah. V primerjavi s samim dapagliflozinom ali samim eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je kombinirano zdravljenje z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem bolj znižalo HbA1c v primerjavi z izhodiščem (preglednica 8).

**Preglednica 8. Rezultati ene 28-tedenske študije kombinacije dapagliflozina in eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s samim dapagliflozinom in s samim eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem v kombinaciji z metforminom (bolniki z namenom zdravljenja (ITT - intent to treat patients))**

	10 mg dapagliflozina enkrat na dan + 2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden	10 mg dapagliflozina enkrat na dan + placebo enkrat na teden	2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden + placebo enkrat na dan
<b>Vrednost</b>			
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>230</b>	<b>227</b>
<b>HbA1c (%)</b>			
Izhodišče (povprečje)	9,29	9,25	9,26
Sprememba od izhodišča <sup>a</sup>	-1,98	-1,39	-1,60
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z zdravilom (95 % IZ)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
<b>Preiskovanci (%), ki so dosegli HbA1c &lt; 7 %</b>	44,7	19,1	26,9
<b>Telesna masa (kg)</b>			
Izhodišče (povprečje)	92,13	90,87	89,12
Sprememba od izhodišča <sup>a</sup>	-3,55	-2,22	-1,56
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z zdravilom (95 % IZ)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

N = število bolnikov, IZ = interval zaupanja.

<sup>a</sup>Prilagojena povprečja po metodi najmanjših kvadratov (povprečja po LS - least squares) in razlika/razlike sprememb vrednosti od izhodišča po 28. tednih med zdravljenimi skupinami so modelirali z uporabo mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM – mixed model with repeated measures), v katerem so bili zdravljenje, regija, izhodiščni stratum HbA1c (< 9,0 % ali ≥ 9,0 %), teden in zdravljenje glede na teden vključeni kot fiksni dejavniki in izhodiščna vrednost kot sopspremenljivka.

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

Vse vrednosti p so vrednosti p, prilagojene za večkratno testiranje.

Analize ne vključujejo meritev po rešilnem zdravljenju in po predčasnem prenehanju uporabe raziskovanega zdravila.

Glukoza v plazmi na tešče

Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina v monoterapiji ali kot dodatkom bodisi k metforminu, glimepiridu, metforminu in sulfonilsečnini, sitagliptinu (z ali brez metformina) ali insulinu, je statistično značilno zmanjšalo glukozo v plazmi na tešče (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) v primerjavi s placebom (-0,33 do 0,21 mmol/l [-6,0 do 3,8 mg/dl]). Ta učinek je bil opažen 1. teden zdravljenja in se je ohranil v študijah, podaljšanih do 104. tedne.

Pri kombiniranem zdravljenju z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bilo v 28. tednu doseženo značilno večje znižanje glukoze v plazmi na tešče: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl) v primerjavi z -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) za dapagliflozin sam (p < 0,001) in -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) za eksenatid sam (p < 0,001).



V namenski študiji pri sladkornih bolnikih z eGFR od  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je zdravljenje z dapagliflozinom 24. teden doseglo znižanje glukoze v plazmi na tešče: sprememba je znašala -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) v primerjavi z -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) s placebom (p = 0,001).

#### Postprandialna glukoza

Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina kot dodatka h glimepiridu, je 24. teden statistično značilno zmanjšalo postprandialno glukozo po 2 urah; ta učinek se je ohranil do 48. tedna.

Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina kot dodatka k sitagliptinu (z ali brez metformina) je do 24. tedna zmanjšalo postprandialno glukozo po 2 urah; ta učinek se je ohranil do 48. tedna.

Pri kombiniranem zdravljenju z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bilo v 28. tednu doseženo značilno večje znižanje postprandialne glukoze po 2 urah kot pri kateri od obeh zdravil samih.

#### Telesna masa

10 mg dapagliflozina kot dodatka bodisi metforminu, glimepiridu, metforminu in sulfonilsečnini sitagliptinu (z ali brez metformina) ali insulinu, je do 24. tedna statistično značilno zmanjšalo telesno maso (p < 0,0001, preglednici 4 in 5). Ti učinki so se ohranili v dolgoročnih študijah. Po 48 tednih je bila razlika z dapagliflozinom kot dodatkom sitagliptinu (z ali brez metformina) v primerjavi s placebom -2,22 kg. Po 102 tednih je bila razlika z dapagliflozinom kot dodatkom metforminu v primerjavi s placebom -2,14 kg in kot dodatkom insulinu v primerjavi s placebom -2,88 kg.

Dapagliflozin je kot dodatek zdravljenju z metforminom v z učinkovino kontrolirani študiji neinferiornosti, v primerjavi z glipizidom, statistično značilno znižal telesno maso za -4,65 kg po 52 tednih (p < 0,0001, preglednica 3); znižanje se je 104. in 208. teden ohranilo (-5,06 kg po 104 in -4,38 kg po 208 tednih).

Pri kombiniranem zdravljenju z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bilo doseženo značilno večje zmanjšanje telesne mase kot pri kateri od obeh zdravil samih (preglednica 8).

V 24-tedenski študiji so pri 182 osebah s sladkorno boleznijo ocenili telesno sestavo z uporabo dvoenergijske rentgenske absorpcionometrije (DXA), in sicer je 10 mg dapagliflozina, dodanega metforminu, v primerjavi s kombinacijo placeba in metformina, značilno zmanjšal telesno maso in maso telesnega maščevja, merjeno z DXA in brez zmanjšanja mršavega tkiva ali tekočin. Zdravljenje s kombinacijo zdravila Forxiga in metformina je, v primerjavi s kombinacijo placeba in metformina, v podštudiji z magnetnoresonančnim slikanjem, številčno zmanjšalo količino visceralnega maščevja.

#### Krvni tlak

V predhodno specificirani kumulativni analizi 13 s placebom kontroliranih študij, je zdravljenje z 10 mg dapagliflozina do 24. tedna spremenilo sistolični krvni tlak v primerjavi z izhodiščem za -3,7 mmHg in diastolični krvni tlak za -1,8 mmHg v primerjavi s skupino s placebom, kjer je bila sprememba sistoličnega krvnega tlaka -0,5 mmHg in diastoličnega -0,5 mmHg. Po obdobju do 104 tedne so opažali podobna znižanja.

Pri kombiniranem zdravljenju z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bilo v 28. tednu doseženo značilno večje znižanje sistoličnega krvnega tlaka (-4,3 mmHg) v primerjavi z dapagliflozinom samim (-1,8 mmHg, p < 0,05) ali eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem samim (-1,2 mmHg, p < 0,01).

V dveh 12-tedenskih, s placebo kontroliranih študijah so uporabili 10 mg dapagliflozina ali placebo pri skupaj 1.062 bolnikih, ki so imeli neustrezno urejeno sladkorno bolezen tipa 2 in hipertenzijo (kljub predhodnemu stabilnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzina v eni študiji oziroma z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzina ter dodatnim antihipertenzivom v drugi študiji). Po 12 tednih je 10 mg dapagliflozina skupaj z običajnim antidiabetičnim zdravljenjem v obeh

študijah prineslo izboljšanje HbA1c ter znižanje za placebo korigiranega sistoličnega krvnega tlaka za povprečno 3,1 oz. 4,3 mmHg.

V namenski študiji pri sladkornih bolnikih z eGFR od  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je zdravljenje z dapagliflozinom 24. teden doseglo znižanje sistoličnega krvnega tlaka sede: sprememba je znašala -4,8 mmHg v primerjavi z -1,7 mmHg s placebom ( $p < 0,05$ ).

Urejenost glikemije pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic KLB (kronična bolezen ledvic) stopnje 3A (eGFR  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Učinkovitost dapagliflozina so ocenili v namenski študiji pri sladkornih bolnikih z eGFR od  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ki med običajnim zdravljenjem glikemije niso imeli ustrezno urejene. Zdravljenje z dapagliflozinom je v primerjavi s placebom doseglo znižanje HbA1c in telesne mase (preglednica 9).

**Preglednica 9. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina pri sladkornih bolnikih z eGFR od  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> po 24 tednih**

	Dapagliflozin <sup>a</sup> 10 mg	Placebo <sup>a</sup>
<b>N<sup>b</sup></b>	<b>159</b>	<b>161</b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Izhodišče (povprečje)	8,35	8,03
Sprememba od izhodišča <sup>b</sup>	-0,37	-0,03
Razlika v primerjavi s placebom <sup>b</sup> (95 % IZ)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
<b>Telesna masa (kg)</b>		
Izhodišče (povprečje)	92,51	88,30
Odstotek spremembe od izhodišča <sup>c</sup>	-3,42	-2,02
Razlika v odstotku spremembe v primerjavi s placebom <sup>c</sup> (95 % IZ)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

<sup>a</sup> Metformin ali metforminijev klorid je bil del običajnega zdravljenja pri 69,4 % bolnikov v skupini z dapagliflozinom in pri 64,0 % bolnikov v skupini s placebom.

<sup>b</sup> Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost.

<sup>c</sup> Dobljeno iz povprečja po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost.

\*  $p < 0,001$

Bolniki z izhodiščno vrednostjo HbA1c  $\geq 9$  %

V predhodno določeni analizi oseb z izhodiščno vrednostjo HbA1c  $\geq 9,0$  %, je zdravljenje z 10 mg dapagliflozina povzročilo statistično pomembna zmanjšanja HbA1c po 24. tednih tako v monoterapiji (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča: -2,04 % za 10 mg dapagliflozina in 0,19 % za placebo) kot pri zdravljenju z dodatkom k metforminu (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča: -1,32 % za dapagliflozin in -0,53 % za placebo).

Srčno-žilni in ledvični izidi

Študija DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) je bila mednarodna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana klinična študija za ugotavljanje vpliva dapagliflozina v primerjavi s placebom na srčno-žilne izide med uporabo kot dodatka trenutnemu osnovnemu zdravljenju. Vsi bolniki so imeli sladkorno bolezen tipa 2 in bodisi vsaj dva dodatna dejavnika srčno-žilnega tveganja (starost  $\geq 55$  let za moške in  $\geq 60$  let za ženske ter – eno ali več – dislipidemijo, hipertenzijo ali trenutno uporabo tobaka) bodisi že razvito srčno-žilno bolezen.

Od 17160 randomiziranih bolnikov jih je 6974 (40,6 %) imelo razvito srčno-žilno bolezen, 10186 (59,4 %) pa jih razvite srčno-žilne bolezni ni imelo. 8582 bolnikov je bilo randomiziranih na 10 mg dapagliflozina in 8578 na placebo; bolnike so spremljali mediano 4,2 leta.

Povprečna starost študijske populacije je bila 63,9 leta in 37,4 % je bilo žensk. V celoti jih je 22,4 % imelo sladkorno bolezen  $\leq 5$  let, povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 11,9 leta. Povprečni HbA1c je bil 8,3 % in povprečni ITM 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

Izhodiščno je imelo 10,0 % bolnikov v anamnezi srčno popuščanje. Povprečna eGFR je bila 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 7,4 % bolnikov je imelo eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in 30,3 % bolnikov je imelo mikro- ali makroalbuminurijo (razmerje med albuminom in kreatininom v urinu [UACR] ≥ 30 do ≤ 300 mg/g [mikro-] oz. > 300 mg/g [makro-]).

Večina bolnikov (98 %) je izhodiščno uporabljala eno ali več zdravil za sladkorno bolezen, med njimi metformin (82 %), insulin (41 %) in sulfonilsečnino (43 %).

Primarna opazovana dogodka sta bila čas do prvega dogodka iz sestavljenega dogodka srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta ali ishemične možganske kapi (MACE) in čas do prvega dogodka iz sestavljenega dogodka sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja ali srčno-žilne smrti. Sekundarna opazovana dogodka sta bila sestavljeni ledvični opazovani dogodek in umrljivost zaradi vseh vzrokov.

#### *Pomembni neželeni srčno-žilni dogodki*

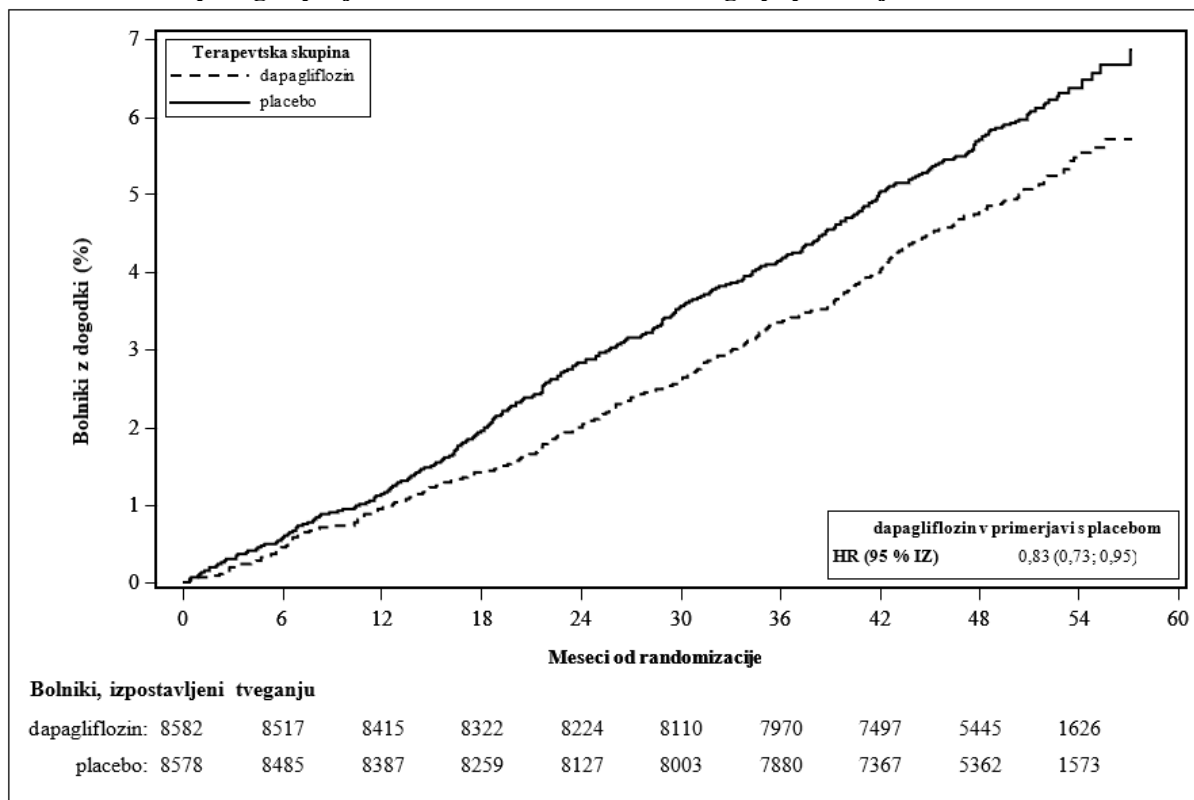
Dapagliflozin v odmerku 10 mg je bil v primerjavi s placebom neinferioren, kar zadeva sestavljeni dogodek srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta ali ishemične možganske kapi (enostranska vrednost  $p < 0,001$ ).

#### *Srčno popuščanje ali srčno-žilna smrt*

Dapagliflozin v odmerku 10 mg je bil v primerjavi s placebom superioren, kar zadeva preprečitev sestavljenega dogodka sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja ali srčno-žilne smrti (slika 1). Glavni dejavnik za razliko v terapevtskem učinku so bili sprejemi v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja; razlik v srčno-žilni smrti ni bilo (slika 2).

Terapevtsko korist dapagliflozina v primerjavi s placebom so opažali tako pri bolnikih z izhodiščno prisotno razvito srčno-žilno boleznijo in tistih brez nje kot pri bolnikih z izhodiščno prisotnim srčnim popuščanjem in brez njega ter je bila prisotna v ključnih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, delovanjem ledvic (eGFR) in regijo.

**Slika 1: Čas do prvega sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja oz. do srčno-žilne smrti**

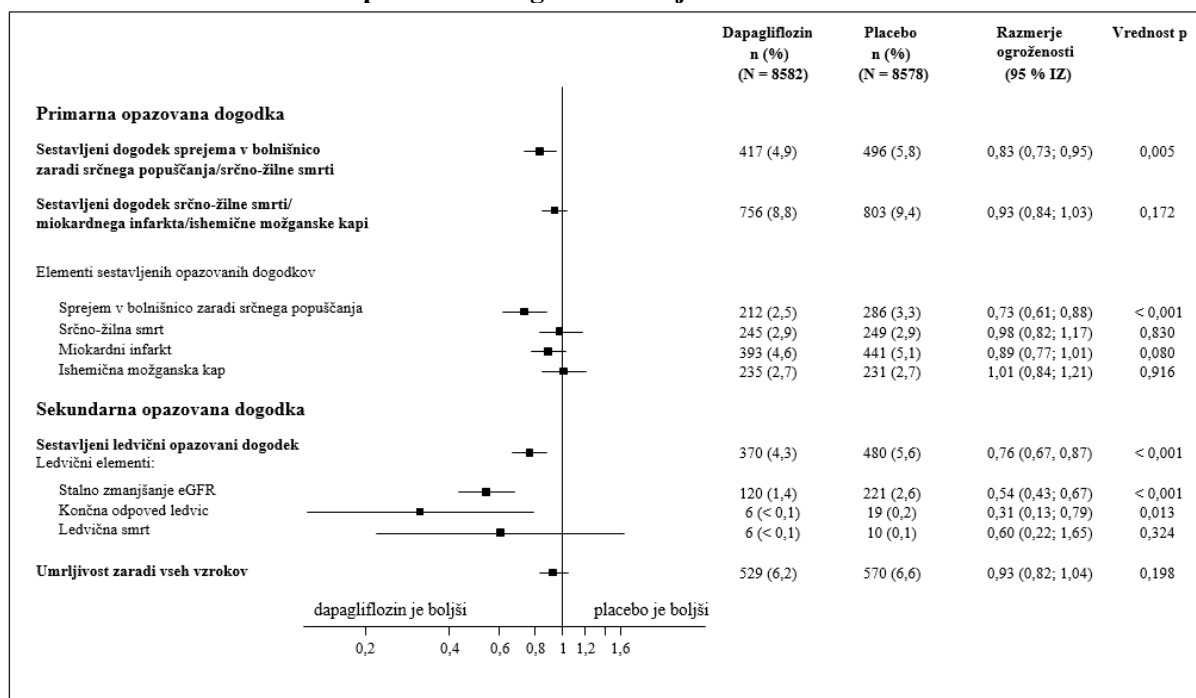


Podatek o številu bolnikov, izpostavljenih tveganju, pomeni število bolnikov, izpostavljenih tveganju na začetku obdobja.

HR = razmerje ogroženosti (Hazard ratio) IZ = interval zaupanja.

Rezultati o primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkih so prikazani na sliki 2. Superiornost dapagliflozina v primerjavi s placebom za MACE ni bila dokazana ( $p = 0,172$ ). Ledvični sestavljeni opazovani dogodek in umrljivost zaradi vseh vzrokov zato nista bila testirana kot del postopka potrditvenega testiranja.

**Slika 2: Terapevtski učinki glede primarnih sestavljenih opazovanih dogodkov in njihovih elementov ter sekundarnih opazovanih dogodkov in njihovih elementov**



Ledvični sestavljeni opazovani dogodek je bil opredeljen kot: trajno, potrjeno  $\geq 40$ -odstotno zmanjšanje eGFR do eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in/ali končna odpoved ledvic (dializa  $\geq 90$  dni ali presaditev ledvice, trajno, potrjeno zmanjšanje eGFR na  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in/ali ledvična ali srčno-žilna smrt.

Vrednosti p so dvostranske. Vrednosti p za sekundarna opazovana dogodka in za posamezne elemente so nominalne. Čas do prvega dogodka je bil analiziran s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti. Števila prvih dogodkov posameznih elementov so dejanska števila prvih dogodkov za vsak element in se ne seštejejo v število dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku.

IZ = interval zaupanja

### Nefropatija

Dapagliflozin je zmanjšal pojavnost elementov sestavljenega dogodka potrjenega, trajnega zmanjšanja eGFR, končne odpovedi ledvic in ledvične ali srčno-žilne smrti. Glavni dejavnik za razliko v terapevtskem učinku je bilo zmanjšanje dogodkov ledvičnega elementa: trajnega zmanjšanja eGFR, končne odpovedi ledvic in ledvične smrti (slika 2).

Razmerje ogroženosti (ROg) za čas do nefropatije (trajno zmanjšanje eGFR, končna odpoved ledvic in ledvična smrt) je bilo z dapagliflozinom v primerjavi s placebom 0,53 (95 % IZ 0,43; 0,66).

Poleg tega je dapagliflozin zmanjšal pojavljanje novonastale trajne albuminurije (ROg 0,79 [95 % IZ 0,72, 0,87]) in je povzročil večje nazadovanje makroalbuminurije (ROg 1,82 [95 % IZ 1,51, 2,20]) v primerjavi s placebom.

### Srčno popuščanje

Študija DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure) je bila mednarodna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa in s placebom kontrolirana študija. Vanjo so bili vključeni bolniki s srčnim popuščanjem (funkcijski razred od II do IV po NYHA [New York Heart Association]) in zmanjšanim iztisnim deležem (LVEF [left ventricular ejection fraction]  $\leq 40$  %).

Namen študije je bil ugotoviti vpliv dapagliflozina v primerjavi s placebo, dodanega osnovnemu standardnemu zdravljenju, na pojavnost srčno-žilne smrti in poslabšanje srčnega popuščenja.

Od 4.744 bolnikov jih je bilo 2.373 randomiziranih na 10 mg dapagliflozina in 2.371 na placebo; bolnike so spremljali mediano 18 mesecev. Povprečna starost populacije v študiji je bila 66 let, 77 % je bilo moških.

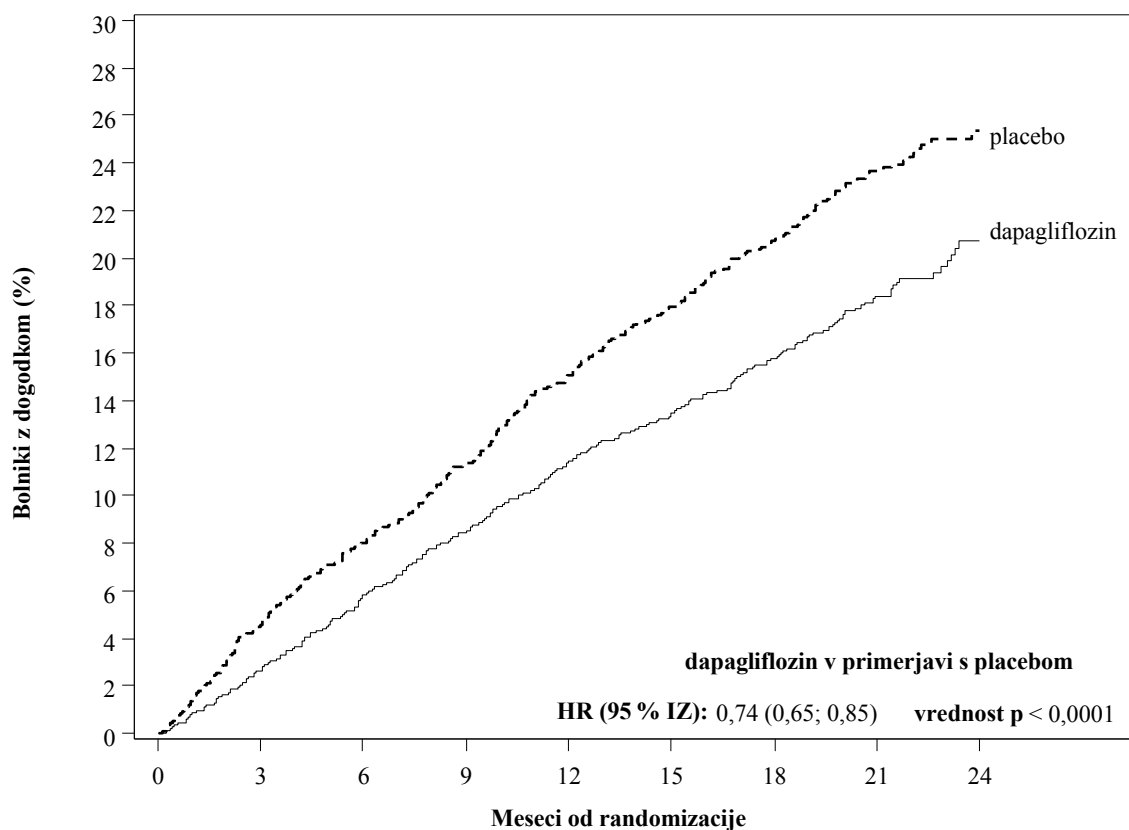
Izhodiščno je bilo 67,5 % bolnikov uvrščenih v razred II po NYHA, 31,6 % v razred III in 0,9 % v razred IV, mediani LVEF je bil 32 %, 56 % primerov srčnega popuščenja je bilo ishemične etiologije, 36 % neishemične in 8 % neznane etiologije. V vsaki od terapevtskih skupin je imelo 42 % bolnikov anamnezo sladkorne bolezni tipa 2, dodatne 3 % bolnikov v vsaki skupini pa so kot bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 opredelili na podlagi vrednosti HbA1c  $\geq 6,5$  % ob zajetju v študijo in ob randomizaciji. Bolniki so bili deležni standardnega zdravljenja; 94 % jih je prejelo zaviralec ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II ali zaviralec neprilizina in angiotenzinskih receptorjev (ARNI (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor), 11 %), 96 % antagonist beta adrenergičnih receptorjev, 71 % antagonist mineralokortikoidnih receptorjev (MRA), 93 % diuretik, 26 % pa jih je imelo implantabilno napravo.

Bolniki, ki so imeli ob vključevanju v študijo  $eGFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, so bili vključeni v študijo. Povprečna eGFR je bila 66 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 41 % bolnikov je imelo  $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in 15 % jih je imelo  $eGFR < 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Srčno-žilna smrt in poslabšanje srčnega popuščenja

Dapagliflozin je bil superioren placebo pri preprečevanju primarnega sestavljenega opazovanega dogodka srčno-žilne smrti, sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščenja ali nujnega obiska zaradi srčnega popuščenja (ROg 0,74 [95 % IZ: 0,65; 0,85],  $p < 0,0001$ ). Učinek je bil opazen zgodaj in se je ohranil ves čas trajanja študije (slika 3).

**Slika 3: Čas do prvega pojava sestavljenega dogodka srčno-žilne smrti, sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja ali nujnega obiska zaradi srčnega popuščanja**



**Bolniki, izpostavljeni tveganju**

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

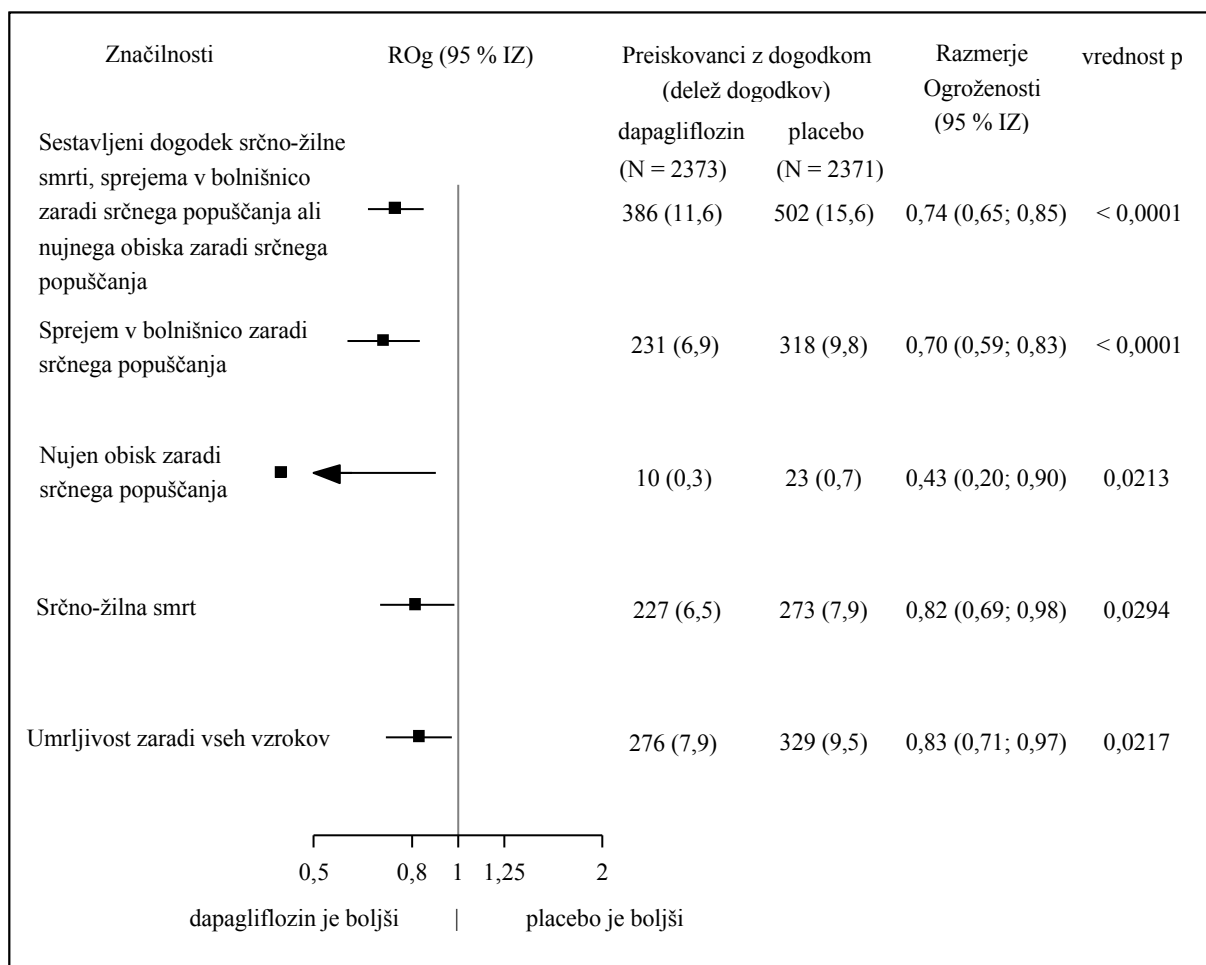
HR = razmerje ogroženosti (Hazard ratio) IZ = interval zaupanja.

Nujen obisk zaradi srčnega popuščanja je bil opredeljen kot nujen, nenačrtovan pregled pri zdravniku, npr. v ambulanti za nujno pomoč, s potrebo po zdravljenju poslabšanja srčnega popuščanja (razen zgolj povečanja odmerka peroralnih diuretikov).

Podatek o številu bolnikov, izpostavljenih tveganju, pomeni število bolnikov, izpostavljenih tveganju na začetku obdobja.

K terapevtskemu učinku so posamezno pripomogli vsi trije elementi primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (slika 4). Nujnih obiskov zaradi srčnega popuščanja je bilo malo.

**Slika 4. Terapevtski učinki za primarni sestavljeni opazovani dogodek, njegove elemente in umrljivost zaradi vseh vzrokov**



Nujen obisk zaradi srčnega popuščenja je bil opredeljen kot nujen, nenačrtovan pregled pri zdravniku, npr. v ambulanti za nujno pomoč, s potrebo po zdravljenju poslabšanja srčnega popuščenja (razen zgolj povečanja odmerka peroralnih diuretikov).

Števila prvih dogodkov posameznih elementov so dejanska števila prvih dogodkov za vsak element in se ne seštejejo v število dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku.

Deleži dogodkov so prikazani kot število preiskovancev z dogodkom na 100 bolnik-let spremljanja.

Vrednosti p za posamezne elemente in za umrljivost zaradi vseh vzrokov so nominalne.

Dapagliflozin je zmanjšal tudi skupno število sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščenja (prvih in ponovnih) in srčno-žilnih smrti; v skupini z dapagliflozinom je bilo 567 dogodkov in v skupini s placebom 742 (razmerje deležev 0,75 [95 % IZ: 0,65; 0,88], p = 0,0002).

Korist zdravljenja z dapagliflozinom so v primeru srčnega popuščenja opažali tako pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 kot pri bolnikih brez sladkorne bolezni. Dapagliflozin je zmanjšal primarni sestavljeni opazovani dogodek pojavnosti srčno-žilne smrti in poslabšanja srčnega popuščenja z ROg 0,75 (95 % IZ: 0,63; 0,90) pri bolnikih s sladkorno boleznijo in 0,73 (95 % IZ: 0,60; 0,88) pri bolnikih brez sladkorne bolezni.

Terapevtska korist dapagliflozina v primerjavi s placebom glede primarnega opazovanega dogodka je bila dosledna tudi po drugih ključnih podskupinah, vključno s sočasnim zdravljenjem srčnega popuščenja, delovanjem ledvic (eGFR), starostjo, spolom in regijo.

#### Izidi po navedbi bolnikov – simptomi srčnega popuščenja

Terapevtski učinek dapagliflozina na simptome srčnega popuščenja so ocenjevali z oceno KCCQ-TSS (Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire); ta kvantificira pogostnost

in izrazitost simptomov srčnega popuščanja, vključno z utrujenostjo, perifernimi edemi, dispnejo in ortopnejo. Ocena sega od 0 do 100, pri čemer višja ocena pomeni boljše zdravstveno stanje.

Zdravljenje z dapagliflozinom je statistično značilno in klinično pomembno koristilo pri simptomih srčnega popuščanja v primerjavi s placebom, merjeno s spremembo KCCQ-TSS od izhodišča do 8. meseca (razmerje dobitka 1,18 [95 % IZ: 1,11; 1,26],  $p < 0,0001$ ). K rezultatom sta pripomogla tako pogostnost simptomov kot breme simptomov. Korist je bila opazna tako glede izboljšanja simptomov srčnega popuščanja kot preprečitve poslabšanja simptomov srčnega popuščanja.

Analiza bolnikov z odzivom je pokazala, da je bil delež bolnikov s klinično pomembnim izboljšanjem ocene KCCQ-TSS od izhodišča po 8 mesecih (opredeljeno kot 5 točk ali več) v terapevtski skupini z dapagliflozinom večji kot v skupini s placebom. Delež bolnikov s klinično pomembnim poslabšanjem (opredeljeno kot 5 točk ali več) pa je bil v terapevtski skupini z dapagliflozinom manjši kot v skupini s placebom. Z dapagliflozinom opažene koristi so se ohranile tudi v primeru uporabe bolj konzervativnih mejnih vrednosti za večjo klinično pomembno spremembo (preglednica 10).

**Preglednica 10. Število in odstotek bolnikov s klinično pomembnim izboljšanjem in poslabšanjem ocene KCCQ-TSS po 8 mesecih**

Sprememba od izhodišča po 8 mesecih:	dapagliflozin 10 mg $n^a = 2086$	placebo $n^a = 2062$	Razmerje obetov <sup>c</sup> (95 % IZ)	Vrednost $p^f$
	<i>Izboljšanje</i> n (%) z izboljšanjem <sup>b</sup>	n (%) z izboljšanjem <sup>b</sup>		
≥ 5 točk	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 točk	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 točk	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
<i>Poslabšanje</i>	n (%) s poslabšanjem <sup>d</sup>	n (%) s poslabšanjem <sup>d</sup>	Razmerje obetov <sup>e</sup> (95 % IZ)	Vrednost $p^f$
	≥ 5 točk	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)
≥ 10 točk	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001

<sup>a</sup> Število bolnikov, ki so imeli zabeleženo oceno KCCQ-TSS ali so umrli pred potekom 8 mesecev.

<sup>b</sup> Število bolnikov, ki so imeli zabeleženo izboljšanje za vsaj 5, 10 ali 15 točk od izhodišča. Za bolnike, ki so umrli pred določeno časovno točko, je upoštevano, kot da se jim stanje ni izboljšalo.

<sup>c</sup> Pri izboljšanju je razmerje obetov > 1 v korist 10 mg dapagliflozina.

<sup>d</sup> Število bolnikov, ki so imeli zabeleženo poslabšanje za vsaj 5 ali 10 točk od izhodišča. Za bolnike, ki so umrli pred določeno časovno točko, je upoštevano, kot da se jim je stanje poslabšalo.

<sup>e</sup> Pri poslabšanju je razmerje obetov < 1 v korist 10 mg dapagliflozina.

<sup>f</sup> Vrednosti  $p$  so nominalne.

### Nefropatija

Dogodkov ledvičnega sestavljenega opazovanega dogodka (potrjeno trajno zmanjšanje eGFR za ≥ 50 %, končna odpoved ledvic ali ledvična smrt) je bilo malo; pojavnost je bila 1,2 % v skupini z dapagliflozinom in 1,6 % v skupini s placebom.



## Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z dapagliflozinom za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 za eno ali več podskupin pediatrične populacije (za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z dapagliflozinom za vse podskupine pediatrične populacije za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Dapagliflozin se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira. Največja koncentracija dapagliflozina v plazmi ( $C_{max}$ ) je običajno dosežena v 2 urah po dajanju na tešče. Geometrični sredini vrednosti  $C_{max}$  in  $AUC_{\tau}$  dapagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja sta bili po odmerkih 10 mg enkrat na dan 158 ng/ml in 628 ng h/ml. Absolutna peroralna biološka uporabnost dapagliflozina po dajanju odmerka 10 mg je 78 %. Dajanje zelo mastnega obroka je zmanjšala  $C_{max}$  dapagliflozina za do 50 % in podaljšala  $t_{max}$  za približno 1 uro, ni pa spremenila AUC v primerjavi s stanjem na tešče. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne. Zdravilo Forxiga se torej lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### Porazdelitev

Dapagliflozin je približno v 91 % vezan na beljakovine. Različne bolezni (npr. okvara ledvic ali jeter) niso spremenile vezave na beljakovine. Povprečni volumen porazdelitve dapagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja je 118 litrov.

### Biotransformacija

Dapagliflozin se obsežno presnovi, predvsem z nastankom neaktivnega presnovka dapagliflozin-3-O-glukuronida. Dapagliflozin-3-O-glukuronid ali drugi presnovki ne prispevajo k učinkom zmanjšanja vrednosti glukoze. Nastajanje dapagliflozin-3-O-glukuronida poteka z encimom UGT1A9, ki je prisoten v jetrih in ledvicah; presnova s sistemom CYP je bila pri človeku manj pomembna pot očistka.

### Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku 10 mg dapagliflozina pri zdravih osebah je bil povprečni plazemski končni razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) dapagliflozina 12,9 ure. Povprečni skupni sistemski očistek dapagliflozina, danega intravensko, je bil 207 ml/min. Dapagliflozin in sorodni presnovki se izločijo predvsem z urinom, pri čemer je manj kot 2 % nespremenjenega dapagliflozina. Po dajanju 50 mg odmerka [ $^{14}C$ ]-dapagliflozina se ga je 96 % izločilo, in sicer 75 % v urinu in 21 % v blatu. V blatu se je približno 15 % odmerka izločilo kot nespremenjenega.

### Linearnost

Izpostavljenost dapagliflozinu se je v razponu odmerkov od 0,1 do 500 mg povečevala sorazmerno s povečevanjem odmerka. Njegova farmakokinetika se s časom, med ponavljajočim dnevnim odmerjanjem v obdobju do 24 tednov, ni spremenila.

### Posebne skupine bolnikov

#### Okvara ledvic

V primerjavi z osebami s sladkorno boleznijo tipa 2 in normalnim delovanjem ledvic so v stanju dinamičnega ravnovesja (20 mg dapagliflozina enkrat na dan, 7 dni) imele osebe s sladkorno boleznijo tipa 2 in z blago okvaro ledvic povprečno sistemsko izpostavljenost dapagliflozinu večjo za 32 %, tiste z zmerno okvaro 60 % in tiste s hudo okvaro 87 % (stopnja okvare je bila ugotovljena s plazemskim očistkom joheksola). Štiriindvajseturno izločanje glukoze z urinom v stanju dinamičnega ravnovesja je bilo močno odvisno od delovanja ledvic: pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic je to bilo 85 g glukoze/dan, z blago okvaro ledvic 52 g/dan, z zmerno okvaro 18 g/dan in s hudo okvaro 11 g/dan. Vpliv hemodialize na izpostavljenost dapagliflozinu ni znan.

#### Okvara jeter

Pri osebah z blago ali zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughu) sta bila povprečna  $C_{max}$  in AUC dapagliflozina večja do 12 % oziroma do 36 % v primerjavi z usklajenimi zdravimi primerjalnimi osebami. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne. Pri osebah s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) je bila povprečna  $C_{max}$  dapagliflozina 40 % večja in njegova AUC 67 % večja kot pri usklajenih zdravih primerjalnih osebah.

#### Starejši ( $\geq 65$ let)

Pri bolnikih, starih do 70 let, ni klinično pomembne večje izpostavljenosti zgolj zaradi starosti. Vendar je mogoče pričakovati večjo izpostavljenost zaradi s starostjo povezanega zmanjšanja delovanja ledvic. Za sklepanje o izpostavljenosti bolnikov, starejših od 70 let, ni dovolj podatkov.

#### Pediatrična populacija

Farmakokinetika pri pediatrični populaciji ni bila raziskana.

#### Spol

Ocenjeno je, da je povprečna  $AUC_{ss}$  dapagliflozina pri ženskah približno 22 % večja kot pri moških.

#### Rasa

Sistemska izpostavljenost se med belsko, črnsko in azijsko raso klinično ni pomembno razlikovala.

#### Telesna masa

Izpostavljenost dapagliflozinu se s povečevanjem telesne mase zmanjšuje. Zato je lahko izpostavljenost pri bolnikih z majhno telesno maso nekoliko večja in pri bolnikih z veliko telesno maso nekoliko manjša. Vendar te razlike ne veljajo za klinično pomembne.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na plodnost ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V dveletni študiji kancerogenosti dapagliflozin tako pri miših kot pri podganah ni sprožil nastanka tumorjev pri nobenem od ocenjevanih odmerkov.

#### Toksični učinki na razmnoževanje in razvoj

Neposredna uporaba dapagliflozina pri nedavno odstavljenih podganjih mladičih in posredna izpostavljenost med pozno brejostjo (časovni obdobji, ki ustrezata drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti glede na dozorevanje ledvic pri človeku) ter med obdobjem dojenja sta bili povezani z večjo pojavnostjo in/ali izrazitostjo razširitev ledvičnega meha in tubulov pri potomstvu.

V študiji toksičnosti pri mladičih so po neposredni uporabi dapagliflozina pri mladih podganah od 21. do 90. postnatalnega dneva pri vseh ravneh odmerkov ugotovili razširitve ledvičnega meha in tubulov; izpostavljenost mladičev pri najmanjšem preskušanem odmerku je bila  $\geq 15$ -krat tolikšna kot je največji priporočeni odmerek za človeka. Ti izsledki so bili povezani s povečanjem mase ledvic, ki je bilo povezano z odmerkom, in makroskopskim povečanjem ledvic, opaznim pri vseh odmerkih. Pri mladih živalih ugotovljene razširitve ledvičnega meha in tubulov, med približno 1-mesečnim obdobjem okrevanja, niso povsem izginile.

V ločeni študiji pre- in postnatalnega razvoja so podganjim samicam-materam odmerjali to zdravilo od 6. dne gestacije do 21. postnatalnega dneva; mladiči so bili posredno izpostavljeni *in utero* in med obdobjem dojenja. (Izvedena je bila satelitska študija za oceno izpostavljenosti dapagliflozinu v mleku in pri mladičih.) Večjo pojavnost in izrazitost razširitve ledvičnega meha so opazili pri odraslem potomstvu obravnavanih samic-mater, vendar le pri največjem preskušanem odmerku (pri katerem je bila izpostavljenost mater dapagliflozinu 1.415-krat in mladičev 137-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka). Dodatni toksični učinki na razvoj so bili omejeni na z odmerkom povezana zmanjšanja telesne mase mladičev, zabeležili pa so jih le pri odmerkih  $\geq 15$  mg/kg/dan (to je povezano z izpostavljenostjo mladičev, ki je  $\geq 29$ -krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka). Maternalna toksičnost je bila opazna le pri največjemu preskušanemu odmerku in je bila omejena na prehodna zmanjšanja telesne mase in uživanje hrane pri tem odmerku. Raven brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – no observed adverse effect level) za razvojne toksične učinke – najmanjši preskušani odmerek – je povezana z večkratnikom maternalne systemske izpostavljenosti, ki je približno 19-krat tolikšna kot izpostavljenost človeka pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka.

V dodatnih študijah embrio-fetalnega razvoja pri podganah in kuncih so dapagliflozin dajali v presledkih, ki so se ujemali z glavnimi obdobji organogeneze pri posamezni živalski vrsti. Pri kuncih niso pri nobenem od odmerkov ugotovili niti maternalne niti razvojne toksičnosti; največji preskušani odmerek je bil povezan s systemsko izpostavljenostjo, ki je bila približno 1.191-krat tolikšna kot pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka. Pri podganah ni bil dapagliflozin ne embrioletalen ne teratogen pri izpostavljenostih, ki so bile do 1.441-krat tolikšne kot pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460i)  
laktoza  
krospovidon (E1202)  
silicijev dioksid (E551)  
magnezijev stearat (E470b)

#### Filmska obloga

polivinilalkohol (E1203)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec (E553b)  
železov oksid, rumeni (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Alu/Alu pretisni omot

Velikost pakiranja z 10 filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih pretisnih oмотih.

Velikosti pakiranja s 14, 28 in 98 filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih koledarskih pretisnih oмотih.

Velikosti pakiranja s 30 x 1 in 90 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih pretisnih oмотih za posamezni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/12/795/006 14 filmsko obloženih tablet

EU/1/12/795/007 28 filmsko obloženih tablet

EU/1/12/795/008 98 filmsko obloženih tablet

EU/1/12/795/009 30 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

EU/1/12/795/010 90 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

EU/1/12/795/011 10 filmsko obloženih tablet

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 12. november 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 28. avgust 2017

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Nemčija

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
SK10 2NA  
Velika Britanija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

### **Zdravilo Forxiga 5 mg tablete:**

Sladkorna bolezen tipa 1: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

Srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem: Zdravilo se izdaja le na recept.

### **Zdravilo Forxiga 10 mg tablete:**

Sladkorna bolezen tipa 2: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

Srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem: Zdravilo se izdaja le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilanci ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred uvedbo nove indikacije za dapagliflozin pri odraslih za zdravljenje neustrezno urejene sladkorne bolezni tipa 1 kot dodatek insulinu pri bolnikih z ITM  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ , če insulin sam ne zagotavlja ustrezne urejenosti glikemije kljub optimalnemu insulinskemu zdravljenju, se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnih gradiv, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa.

Izobraževalna gradiva so namenjena zagotavljanju smernic za obvladovanje tveganja za diabetično ketoacidozo (DKA) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je dapagliflozin na trgu za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 1, imeli vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje da bodo predpisovali, izdajali ali uporabljali to zdravilo, dostop do:

- Vodnika za zdravstvene delavce, vključno s kontrolnim seznamom za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo.
- Vodnika za bolnike/skrbnike.
- Opozorilne kartice za bolnika.

Vodnik za zdravstvene delavce, vključno s kontrolnim seznamom za zdravnike, ki prepisujejo zdravilo, mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Dapagliflozin ni nadomestilo za insulin (in ne spremeni občutljivosti za insulin).
- Tveganje za DKA se med zdravljenjem z dapagliflozinom poveča.
- Med zdravljenjem z dapagliflozinom koncentracija glukoze ne bo ustrezno odražala potrebe po insulinu in DKA se pri bolnikih, zdravljenih z dapagliflozinom, lahko pojavi, celo če je koncentracija glukoze v krvi pod  $14 \text{ mmol/l}$  ( $250 \text{ mg/dl}$ ). Zato je treba spremljanje glukoze dopolniti s spremljanjem ketonov.
- Bolniki z evglukemično DKA lahko poleg običajnega zdravljenja DKA potrebujejo glukozo; če se pojavi DKA, je treba zdravljenje z dapagliflozinom prekiniti.
- Navodila zdravniku za oceno, ali je bolnik primeren za predpisovanje dapagliflozina, npr. merila za izbiro bolnikov, vključno z adherenco insulinskega zdravljenja in pragovi insulina, bolnikovo koncentracijo beta-hidroksibutirata (BHB)  $< 0,6 \text{ mmol/l}$  ali ketoni v urinu  $< 1+$ , ITM  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ , odsotnost dejavnikov tveganja za DKA.
- Navodila zdravniku za oceno, ali je bolnik pripravljen in zavzet za izvajanje samotestiranja ketonov pred zdravljenjem in med njim.
- Povzetek priporočil za bolnike, zlasti za merjenje ketonov v krvi in vodenje bolniških odsotnosti.
- Za uporabnike črpalke: predpisovanje dapagliflozina omejite na bolnike, ki imajo izkušnje z uporabo črpalke, običajnimi načini odpravljanja težav, če se v primeru odpovedi črpalke prekine dovajanje insulina iz nje.
- Svetujte bolnikom in ocenite njihovo adherenco spremljanja ketonov med ugotavljanjem njihove izhodiščne koncentracije ketonov 1 do 2 tedna pred uvedbo zdravljenja, in poskrbite, da je bolnik:
  - prejel ustrezno izobraževanje/usposabljanje glede testiranja ketonov, tolmačenja rezultatov testiranja in ukrepanja na podlagi teh rezultatov.
  - voljan/sposoben izvajati testiranje ketonov, kot je predpisano.
  - ustrezno seznanjen z vodenjem bolniških odsotnosti.
- Zagotovite, da je bolnik pred uvedbo dapagliflozina na optimalnem insulinskem zdravljenju.
- Zdravljenje z dapagliflozinom je treba začasno prekiniti pred operacijami ali v primeru sprejema v bolnišnico zaradi akutne resne bolezni.

- Če dodatek dapagliflozina povzroči izrazito zmanjšanje potrebe po insulinu, je treba razmisliti o prenehanju uporabe dapagliflozina, da bi se izognili velikemu tveganju za DKA.

Vodnik za bolnike/skrbnike mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Dapagliflozin ni nadomestilo za insulin.
- Pri bolnikih, ki prejemajo dapagliflozin, se lahko pojavi DKA, tudi če je koncentracija glukoze v krvi pod 14 mmol/l (250 mg/dl), tj. razlaga koncepta evglikemične DKA.
- Znaki/simptomi DKA – če DKA ni ustrezno obravnavana, je lahko huda in smrtna.
- Kako meriti ketone, kako tolmačiti rezultate in kako ravnati v primeru hiperketonemije/DKA (nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če je koncentracija BHB > 0,6 mmol/l in so prisotni simptomi, ali če je koncentracija BHB > 1,5 mmol/l, ne glede na to, ali so simptomi prisotni ali ne).
- Med zdravljenjem je treba odmerek insulina zmanjšati le, če je to potrebno, da bi preprečili hipoglikemije; zmanjšanje treba izvesti previdno, da bi se izognili ketozi in DKA.
- Med zdravljenjem ne začnite omejevati kalorij ali ogljikovih hidratov.

Opozorilna kartica za bolnika mora obsegati naslednje ključne elemente:

- Opozorilno kartico za bolnika je treba pokazati vsakemu zdravstvenemu delavcu, s katerim se bolnik posvetuje.
- DKA se lahko pojavi pri bolnikih, ki prejemajo dapagliflozin, tudi če imajo koncentracijo glukoze v krvi pod 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Znake/simptome DKA.
- Bolniki z evglikemično DKA morajo za DKA prejemati glukozo, insulin in tekočine; z uporabo dapagliflozina je treba prenehati.
- Uporabo dapagliflozina je treba začasno prekiniti pred operacijami ali ob sprejemu v bolnišnico zaradi akutne resne bolezni.
- Kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal dapagliflozin, in bolnikovo ime.
- **Obveznost za izvedbo ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet:**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Za oceno pojavnosti DKA pri uporabnikih dapagliflozina s sladkorno boleznijo tipa 1 po uvedbi ukrepov za zmanjšanje tveganja (RMM) v Evropi mora imetnik dovoljenja za promet z uporabo obstoječih virov podatkov v evropskih državah, kjer bo dapagliflozin uveden za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 1, izvesti opazovalno kohortno študijo in predložiti njene rezultate.	31. december 2026



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA 5 mg****1. IME ZDRAVILA**

Forxiga 5 mg filmsko obložene tablete  
dapagliflozin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje dapagliflozin propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 5 mg dapagliflozina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

14 filmsko obloženih tablet

28 filmsko obloženih tablet

30 x 1 filmsko obložena tableta

90 x 1 filmsko obložena tableta

98 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET)**

EU/1/12/795/001 14 filmsko obloženih tablet  
EU/1/12/795/002 28 filmsko obloženih tablet  
EU/1/12/795/003 98 filmsko obloženih tablet  
EU/1/12/795/004 30 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta  
EU/1/12/795/005 90 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

forxiga 5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PERFORIRANI PRETISNI OMOTI ZA POSAMEZNI ODMEREK 5 mg**

**1. IME ZDRAVILA**

Forxiga 5 mg tablete  
dapagliflozin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**NEPERFORIRANI KOLEDARSKI PRETISNI OMOTI 5 mg**

**1. IME ZDRAVILA**

Forxiga 5 mg tablete  
dapagliflozin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Ponedeljek Torek Sreda Četrtek Petek Sobota Nedelja

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA 10 mg****1. IME ZDRAVILA**

Forxiga 10 mg filmsko obložene tablete  
dapagliflozin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje dapagliflozin propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 10 mg dapagliflozina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

10 filmsko obloženih tablet

14 filmsko obloženih tablet

28 filmsko obloženih tablet

30 x 1 filmsko obložena tableta

90 x 1 filmsko obložena tableta

98 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET)**

EU/1/12/795/006 14 filmsko obloženih tablet  
EU/1/12/795/007 28 filmsko obloženih tablet  
EU/1/12/795/008 98 filmsko obloženih tablet  
EU/1/12/795/009 30 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta  
EU/1/12/795/010 90 x 1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta  
EU/1/12/795/011 10 filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

forxiga 10 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PERFORIRANI PRETISNI OMOTI ZA POSAMEZNI ODMEREK 10 mg**

**1. IME ZDRAVILA**

Forxiga 10 mg tablete  
dapagliflozin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**NEPERFORIRANI KOLEDARSKI PRETISNI OMOTI 10 mg**

**1. IME ZDRAVILA**

Forxiga 10 mg tablete  
dapagliflozin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Ponedeljek Torek Sreda Četrtek Petek Sobota Nedelja

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**NEPERFORIRANI PRETISNI OMOTI 10 mg**

**1. IME ZDRAVILA**

Forxiga 10 mg tablete  
dapagliflozin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Forxiga 5 mg filmsko obložene tablete dapagliflozin

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Forxiga in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Forxiga
3. Kako jemati zdravilo Forxiga
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Forxiga
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Forxiga in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Forxiga**

Zdravilo Forxiga vsebuje učinkovino dapagliflozin. Spada v skupino zdravil, imenovanih "zaviralci natrij-glukoznega soprenašalca 2" (SGLT2 – sodium glucose co-transporter-2). Delujejo tako, da v ledvicah zavrejo beljakovino SGLT2. Z zavrtjem te beljakovine se sladkor v krvi (glukoza), sol (natrij) in voda z urinom odstranijo iz telesa.

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo Forxiga**

Zdravilo Forxiga se uporablja pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več) za zdravljenje:

- **Sladkorne bolezni tipa 1**
  - Pri bolnikih, ki so pretežki ali debeli.
  - Če sladkorne bolezni tipa 1 ni mogoče urediti samo z insulinom.
  - Zdravilo Forxiga se uporablja skupaj z insulinom.
- **Sladkorne bolezni tipa 2**
  - Če sladkorne bolezni tipa 2 ni mogoče urediti z dieto in telesno dejavnostjo.
  - Zdravilo Forxiga se lahko uporablja samo ali skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni.
  - Pomembno je, da še naprej upoštevate navodila glede diete in telesne dejavnosti, ki ste jih dobili od zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.
- **Srčnega popuščanja**
  - Pri bolnikih, ki imajo simptome zaradi šibkega črpalnega delovanja srca.

##### **Kaj je sladkorna bolezen in kako pomaga zdravilo Forxiga?**

Poznamo 2 tipa sladkorne bolezni:

- Pri sladkorni bolezni tipa 1 v telesu ne nastaja skoraj nič insulina.
- Pri sladkorni bolezni tipa 2 v telesu ne nastaja dovolj insulina, ali pa telo insulina ne more pravilno uporabljati.

- Pri obeh tipih sladkorne bolezni to povzroči visoko koncentracijo sladkorja v krvi. Posledice so lahko resne težave, na primer bolezen srca ali ledvic, slepota in slab pretok krvi v rokah ali nogah.
- Zdravilo Forxiga deluje tako, da odstrani odvečni sladkor iz telesa. Če imate sladkorno bolezen tipa 2, lahko pomaga tudi preprečiti srčno bolezen.

### **Kaj je srčno popuščanje in kako pomaga zdravilo Forxiga?**

- Ta vrsta srčnega popuščanja se pojavi, če je srce šibko in ne more prečrpati dovolj krvi v pljuča in druge dele telesa. To lahko povzroči resne zdravstvene težave in potrebo po zdravljenju v bolnišnici.
- Najpogostejši simptomi srčnega popuščanja so zasoplost, nenehna utrujenost ali huda utrujenost in otekanje gležnjev.
- Zdravilo Forxiga pomaga preprečiti, da bi srce dodatno oslabelo, in izboljša simptome. Zmanjša lahko potrebo po zdravljenju v bolnišnici in nekaterim bolnikom lahko pomaga živeti dlje.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Forxiga**

### **Ne jemljite zdravila Forxiga**

- če ste alergični na dapagliflozin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

#### **Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico:**

#### Diabetična ketoacidoza:

- če imate sladkorno bolezen in se vam pojavijo slabost ali bruhanje, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, hitro in globoko dihanje, zmedenost, neobičajna zaspanost ali utrujenost, sladek vonj izdihanega zraka, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali znoja ali hitra izguba telesne mase.
- zgornji simptomi so lahko znak "diabetične ketoacidoze" – resne, včasih smrtno nevarne motnje, ki se lahko pojavi pri sladkorni bolezni zaradi zvišane ravni "ketonskih teles" v urinu ali krvi; pokaže se na laboratorijskih preiskavah.
- tveganje za nastanek diabetične ketoacidoze je lahko večje v primeru dolgotrajnejšega stradanja, prekomernega uživanja alkoholnih pijač, dehidracije, nenadnega zmanjšanja odmerka insulina ali povečane potrebe po insulinu zaradi večje operacije ali resne bolezni.
- če jemljete zdravilo Forxiga, se lahko diabetična ketoacidoza pojavi, tudi če imate normalen krvni sladkor.
- tveganje za pojav diabetične ketoacidoze se med obema tipoma sladkorne bolezni razlikuje:
  - pri sladkorni bolezni tipa 2 je redka.
  - pri sladkorni bolezni tipa 1 je to tveganje večje – v telesu namreč ne nastaja skoraj nič insulina in diabetična ketoacidoza se lahko pojavi v primeru nenadnega zmanjšanja odmerka insulina (npr. izpuščenih injekcij insulina ali težav z insulinskim peresnikom ali insulinsko črpalko).

#### Če imate sladkorno bolezen tipa 1:

- Pred začetkom jemanja zdravila Forxiga se z zdravnikom pogovorite o tveganju za diabetično ketoacidozo.
- Zdravnik vam bo povedal, kdaj si boste morda morali izmeriti ketone v krvi ali urinu in kako boste morali ukrepati, če se vam koncentracija ketonov zviša:
  - Če je koncentracija ketonov v krvi od 0,6 do 1,5 mmol/l (ali če je rezultat testiranja ketonov v urinu +), boste morda morali uporabiti dodaten insulin in piti vodo; če imate normalen ali nizek krvni sladkor, boste morda morali zaužiti ogljikove hidrate. Koncentracijo ketonov ponovno izmerite čez 2 uri. Če koncentracija traja in so prisotni simptomi, nemudoma poiščite zdravniški nasvet in prenehajte jemati zdravilo Forxiga.
  - Če je koncentracija ketonov v krvi od več kot 1,5 do 3,0 mmol/l (ali če je rezultat testiranja ketonov v urinu ++), se vam morda razvija diabetična ketoacidoza; nemudoma

poiščite zdravniški nasvet in prenehajte jemati zdravilo Forxiga. Morda boste morali uporabiti dodaten insulin in piti vodo; če imate normalno ali nizko glukozo v krvi, boste morda morali zaužiti ogljikove hidrate. Koncentracijo ketonov ponovno izmerite čez 2 uri.

- Če je koncentracija ketonov v krvi več kot 3,0 mmol/l (ali če je rezultat testiranja ketonov v urinu +++), verjetno imate diabetično ketoacidozo. Brez odlašanja obiščite nujno medicinsko pomoč ter prenehajte jemati zdravilo Forxiga. Morda boste morali uporabiti dodaten insulin in piti vodo; če imate normalno ali nizko glukozo v krvi, boste morda morali zaužiti ogljikove hidrate.

Če sumite, da imate diabetično ketoacidozo, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico ter ne vzemite tega zdravila.

Nekrotizirajoči fasciitis presredka:

- Če se pri vas pojavi kombinacija simptomov, ki vključujejo bolečino, občutljivost, rdečico ali otekanje spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom, skupaj s povišano telesno temperaturo ali splošnim slabim počutjem, se takoj posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi so lahko znak redke, vendar resne ali celo življenjsko nevarne okužbe, ki se imenuje nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierjeva gangrena, ki uniči tkivo pod kožo. Fournierjevo gangreno je treba takoj začeti zdraviti.

### **Pred začetkom jemanja zdravila Forxiga se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:**

- če imate sladkorno bolezen in težave z ledvicami – zdravnik vam bo morda naročil, da za uravnavanje sladkorja v krvi jemljete dodatno ali drugo zdravilo.
- če imate sladkorno bolezen tipa 1 in srčno popuščanje – zdravnik vam bo morda naročil, da za srčno popuščanje jemljete drugo zdravilo.
- če imate težave z jetri.
- če uporabljate zdravila za znižanje krvnega tlaka (antihipertenzive) in imate ali ste kdaj imeli nizek krvni tlak (hipotenzijo). Več informacij je na voljo v nadaljevanju v poglavju "Druga zdravila in zdravilo Forxiga".
- če imate zelo veliko koncentracijo sladkorja v krvi zaradi česar ste dehidrirani (čezmerno izgubljate telesne tekočine). Možni znaki dehidracije so naštetih v poglavju 4. Obvestite zdravnika pred začetkom jemanja zdravila Forxiga, če se je pri vas pojavil kateri koli izmed naštetih znakov.
- če so se pri vas pojavili navzea (občutek siljenja na bruhanje), bruhanje ali vročina ali ne zmorete jesti ali piti. Ta stanja lahko povzročijo dehidracijo. Zdravnik vam bo morda svetoval, da za preprečitev dehidracije prenehate z jemanjem zdravila Forxiga vse dokler si ne opomorete.
- če se vam pogosto pojavljajo okužbe sečil.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo Forxiga.

### **Sladkorna bolezen in nega stopal**

Če imate sladkorno bolezen, je pomembno, da si redno pregledujete stopala in upoštevate ostale nasvete o negi stopal, ki ste jih prejeli od zdravstvenega delavca.

### **Delovanje ledvic**

Če imate sladkorno bolezen, je treba pred začetkom jemanja in med zdravljenjem s tem zdravilom preverjati vaše ledvice.

### **Glukoza v urinu**

Zaradi načina delovanja zdravila Forxiga, bo med zdravljenjem s tem zdravilom vaš urin pozitiven v preiskavah za prisotnost sladkorja.

### **Otroci in mladostniki**

Uporaba zdravila Forxiga ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ker pri teh bolnikih zdravilo ni bilo raziskano.

### **Druga zdravila in zdravilo Forxiga**

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti obvestite zdravnika:

- če jemljete zdravilo, ki se uporablja za odvajanje vode iz telesa (diuretik).
- če imate sladkorno bolezen tipa 2 in jemljete druga zdravila, ki zmanjšujejo količino sladkorja v vaši krvi, npr. insulin ali kakšno "sulfonilsečninsko" zdravilo. Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek teh drugih zdravil, da bi preprečil prekomerno zmanjšanje količine sladkorja v vaši krvi (hipoglikemijo).

Če zdravilo Forxiga jemljete za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 1, je pomembno, da še naprej uporabljate insulin.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Če zanosite, morate prekiniti zdravljenje z zdravilom Forxiga, saj uporaba zdravila v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva. Posvetujte se z zdravnikom o tem, kako najbolje obvladati krvni sladkor med nosečnostjo.

Če dojite ali želite dojiti, se posvetujte z zdravnikom pred jemanjem tega zdravila. Ne uporabljajte zdravila Forxiga, če dojite. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Forxiga nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Jemanje tega zdravila z drugimi zdravili, imenovanimi sulfonilsečnine, ali z insulinom lahko povzročijo prekomerno zmanjšanje količine sladkorja v krvi (hipoglikemijo), kar lahko povzroči simptome kot so tresenje, znojenje in spremembe vida in lahko vpliva na vašo sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

Če med jemanjem zdravila Forxiga občutite omotico, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev.

### **Zdravilo Forxiga vsebuje laktozo**

Zdravilo Forxiga vsebuje laktozo (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom pred jemanjem tega zdravila.

## **3. Kako jemati zdravilo Forxiga**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Koliko zdravila je treba vzeti**

Če jemljete zdravilo Forxiga za sladkorno bolezen tipa 1:

- Priporočeni odmerek je ena 5 mg tableta vsak dan.

Če zdravilo Forxiga jemljete za sladkorno bolezen tipa 2 ali srčno popuščanje:

- Je priporočeni odmerek ena 10 mg tableta vsak dan.
- Če imate kakšne težave z jetri, lahko zdravnik zdravljenje začne z odmerkom 5 mg.
- Zdravnik vam bo predpisal jakost zdravila, ki je za vas primerna.

### **Jemanje tega zdravila**

- Tableto zaužijte celo s pol kozarca vode.
- Tableto lahko vzamete s hrano ali brez nje.
- Tableto lahko vzamete kadar koli tekom dneva, vendar jo poskusite vzeti vsak dan ob približno istem času. Tako si boste lažje zapomnili jo vzeti.



Zdravnik vam lahko zdravilo Forxiga predpiše skupaj z drugimi zdravili. Pri jemanju teh drugih zdravil upoštevajte navodila zdravnika. Tako boste dosegli najboljše izide za svoje zdravje.

Dieta in telesna dejavnost lahko telesu pomagata, da bolje porablja krvni sladkor. Če imate sladkorno bolezen, je pomembno, da med jemanjem zdravila Forxiga upoštevate dieto in program telesne vadbe, ki vam ju je priporočil zdravnik.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Forxiga, kot bi smeli**

Če ste vzeli več tablet zdravila Forxiga, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. Vzemite s seboj pakiranje zdravila.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Forxiga**

Če ste pozabili vzeti tableto, je ukrepanje odvisno od tega, koliko časa je še do naslednjega odmerka.

- Če je do naslednjega odmerka 12 ur ali več, vzemite odmerek zdravila Forxiga takoj, ko se spomnite. Nato pa vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, izpuscite pozabljeni odmerek. Nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka zdravila Forxiga, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Forxiga**

Ne prenehajte z jemanjem zdravila Forxiga, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če imate sladkorno bolezen, se vam lahko količina sladkorja v vaši krvi brez tega zdravila poveča.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico, če imate katerega od naslednjih neželenih učinkov:**

- **angioedem**, ki je zelo redek (lahko se pojavi pri največ 1 od 10.000 bolnikov).  
Znaki angioedema so:
  - oteklost obraza, jezika ali žrela
  - težave s požiranjem
  - koprivnica in težave z dihanjem.
- **diabetično ketoacidozo** – ta je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 pogosta (lahko se pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov), pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pa je redka (lahko se pojavi pri največ 1 od 1.000 bolnikov)  
Znaki diabetične ketoacidoze (glejte tudi 2. poglavje, Opozorila in previdnostni ukrepi) so:
  - zvišana raven "ketonskih teles" v urinu ali krvi
  - slabost ali bruhanje
  - bolečine v trebuhu
  - prekomerna žeja
  - hitro in globoko dihanje
  - zmedenost
  - neobičajna zaspanost ali utrujenost
  - sladek vonj izdihanega zraka, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali znoja
  - hitra izguba telesne mase.

To se lahko pojavi ne glede na količino sladkorja v krvi. Zdravnik se bo morda odločil, da vam zdravljenje z zdravilom Forxiga začasno prekine ali trajno konča.

- **nekrotizirajoči fasciitis presredka** ali Fournierjeva gangrena, resna okužba mehkega tkiva spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom, ki je zelo redka.

**Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, prenehajte z jemanjem zdravila Forxiga in čim prej obiščite zdravnika:**

- **okužba sečil**, ki je pogosta (lahko se pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov).  
Znaki hude okužbe sečil so:
  - zvišana telesna temperatura ali mrzlica ali oboje
  - pekoč občutek pri odvajanju vode (uriniranju)
  - stranska bolečina ali bolečina v hrbtu.

Običajno se kri v urinu ne pojavi, a če jo opazite, takoj obvestite zdravnika.

**Čim prej se posvetujte z zdravnikom, če imate katerega od naslednjih neželenih učinkov:**

- **nizek krvni sladkor** (hipoglikemija), ki je zelo pogost (lahko se pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov) – pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo to zdravilo skupaj s kakšnim sulfonilsečninskim zdravilom ali insulinom.

Znaki nizkega krvnega sladkorja so:

- tresenje, znojenje, občutek hude tesnobe, hitro utripanje srca
- lakota, glavobol, spremembe vida
- sprememba razpoloženja ali občutek zmedenosti.

Zdravnik vam bo povedal, kako zdraviti nizek krvni sladkor in kaj storiti, če se vam pojavi kateri od zgoraj opisanih znakov.

**Drugi neželeni učinki med jemanjem zdravila Forxiga:**

Pogosti:

- okužba spolovil (glivice) na spolnem udu ali v nožnici (med znaki so lahko draženje, srbenje, nenavaden izcedek ali neprijeten vonj)
- bolečine v hrbtu
- odvajanje več vode (urina) kot običajno ali potreba po pogostejšem odvajanju vode
- spremenjena količina holesterola ali maščob v vaši krvi (to se pokaže v preiskavah)
- povečanje števila rdečih krvnih celic v vaši krvi (to se pokaže v preiskavah)
- zmanjšanje ledvičnega očistka kreatinina (to se pokaže v preiskavah) na začetku zdravljenja
- omotica
- izpuščaj.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- čezmerna izguba tekočine iz vašega telesa (dehidracija, znaki lahko vključujejo zelo suha ali lepljiva usta, odvajanje malo ali nič urina ali hitro bitje srca)
- žeja
- zaprtost
- prebujanje iz spanja ponoči, da bi šli na vodo
- suha usta
- zmanjšanje telesne mase
- zvišanje kreatinina (to se pokaže v laboratorijskih preiskavah krvi) na začetku zdravljenja
- zvišanje sečnine (to se pokaže v laboratorijskih preiskavah krvi).

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Forxiga

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu ali škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Forxiga

- Učinkovina je dapagliflozin.

Ena tableta zdravila Forxiga 5 mg filmsko obložene tablete vsebuje dapagliflozin propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 5 mg dapagliflozina.

- Druge sestavine zdravila so:
  - jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E460i), laktoza (glejte poglavje 2 "Zdravilo Forxiga vsebuje laktozo"), krospovidon (E1202), silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b).
  - filmska obloga: polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), makrogol 3350, smukec (E553b), rumeni železov oksid (E172).

### Izgled zdravila Forxiga in vsebina pakiranja

Tablete zdravila Forxiga 5 mg filmsko obložene tablete so rumene barve, okrogle oblike s premerom 0,7 cm. Na eni strani imajo vtisnjeno oznako "5" in na drugi strani "1427".

Zdravilo Forxiga 5 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pretisnih omotih v velikostih pakiranj s 14, 28 ali 98 filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih koledarskih omotih ter s 30 x 1 ali 90 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek.

V vaši državi morda na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

### Proizvajalec

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Nemčija

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
SK10 2NA  
Velika Britanija

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

## Italiya

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **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

### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

### **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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>

## Navodilo za uporabo

### Forxiga 10 mg filmsko obložene tablete dapagliflozin

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Forxiga in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Forxiga
3. Kako jemati zdravilo Forxiga
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Forxiga
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Forxiga in za kaj ga uporabljamo**

#### **Kaj je zdravilo Forxiga**

Zdravilo Forxiga vsebuje učinkovino dapagliflozin. Spada v skupino zdravil, imenovanih "zaviralci natrij-glukoznega soprenašalca 2" (SGLT2 – sodium glucose co-transporter-2). Delujejo tako, da v ledvicah zavrejo beljakovino SGLT2. Z zavrtjem te beljakovine se sladkor v krvi (glukoza), sol (natrij) in voda z urinom odstranijo iz telesa.

#### **Za kaj uporabljamo zdravilo Forxiga**

Zdravilo Forxiga se uporablja pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več) za zdravljenje:

- **Sladkorne bolezni tipa 2**
  - Če sladkorne bolezni tipa 2 ni mogoče urediti z dieto in telesno dejavnostjo.
  - Zdravilo Forxiga se lahko uporablja samo ali skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni.
  - Pomembno je, da še naprej upoštevate navodila glede diete in telesne dejavnosti, ki ste jih dobili od zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.
- **Srčnega popuščanja**
  - Pri bolnikih, ki imajo simptome zaradi šibkega črpalnega delovanja srca.

#### **Kaj je sladkorna bolezen tipa 2 in kako pomaga zdravilo Forxiga?**

- Pri sladkorni bolezni tipa 2 v telesu ne nastaja dovolj insulina ali pa telo ne more ustrezno uporabiti insulina, ki nastaja. To povzroči visoko koncentracijo sladkorja v krvi. Posledice so lahko resne težave, na primer bolezen srca ali ledvic, slepota in slab pretok krvi v rokah ali nogah.
- Zdravilo Forxiga deluje tako, da odstranjuje odvečni sladkor iz vašega telesa. Lahko pomaga tudi preprečiti srčno bolezen.

#### **Kaj je srčno popuščanje in kako pomaga zdravilo Forxiga?**

- Ta vrsta srčnega popuščanja se pojavi, če je srce šibko in ne more prečrpati dovolj krvi v pljuča in druge dele telesa. To lahko povzroči resne zdravstvene težave in potrebo po zdravljenju v bolnišnici.

- Najpogostejši simptomi srčnega popuščanja so zasoplost, nenehna utrujenost ali huda utrujenost in otekanje gležnjev.
- Zdravilo Forxiga pomaga preprečiti, da bi srce dodatno oslabelo, in izboljša simptome. Zmanjša lahko potrebo po zdravljenju v bolnišnici in nekaterim bolnikom lahko pomaga živeti dlje.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Forxiga

### Ne jemljite zdravila Forxiga

- če ste alergični na dapagliflozin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

#### Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico:

##### Diabetična ketoacidoza:

- če imate sladkorno bolezen in se vam pojavijo slabost ali bruhanje, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, hitro in globoko dihanje, zmedenost, neobičajna zaspanost ali utrujenost, sladek vonj izdihanega zraka, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali znoja, ali hitra izguba telesne mase.
- zgornji simptomi so lahko znak "diabetične ketoacidoze" – redke, vendar resne, včasih smrtno nevarne motnje, ki se lahko pojavi pri sladkorni bolezni zaradi zvišane ravni "ketonskih teles" v urinu ali krvi; pokaže se na laboratorijskih preiskavah.
- tveganje za nastanek diabetične ketoacidoze je lahko večje v primeru dolgotrajnejšega stradanja, prekomernega uživanja alkoholnih pijač, dehidracije, nenadnega zmanjšanja odmerka insulina ali povečane potrebe po insulinu zaradi večje operacije ali resne bolezni.
- če jemljete zdravilo Forxiga, se lahko diabetična ketoacidoza pojavi, tudi če imate normalen krvni sladkor.

Če sumite, da imate diabetično ketoacidozo, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico ter ne vzemite tega zdravila.

##### Nekrotizirajoči fasciitis presredka:

- Če se pri vas pojavi kombinacija simptomov, ki vključujejo bolečino, občutljivost, rdečico ali otekanje spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom, skupaj s povišano telesno temperaturo ali splošnim slabim počutjem, se takoj posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi so lahko znak redke, vendar resne ali celo življenjsko nevarne okužbe, ki se imenuje nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierjeva gangrena, ki uniči tkivo pod kožo. Fournierjevo gangreno je treba takoj začeti zdraviti.

#### Pred začetkom jemanja zdravila Forxiga se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate "sladkorno bolezen tipa 1" – to je oblika sladkorne bolezni, ki se običajno pojavi v mladosti in pri kateri telo ne izdeluje insulina.
- če imate sladkorno bolezen in težave z ledvicami – zdravnik vam bo morda naročil, da za uravnavanje sladkorja v krvi jemljete dodatno ali drugo zdravilo.
- če imate težave z jetri – zdravnik bo pri vas morda začel zdravljenje z manjšim odmerkom.
- če uporabljate zdravila za znižanje krvnega tlaka (antihipertenzive) in imate ali ste kdaj imeli nizek krvni tlak (hipotenzijo). Več informacij je na voljo v nadaljevanju v poglavju "**Druga zdravila in zdravilo Forxiga**".
- če imate zelo veliko koncentracijo sladkorja v krvi zaradi česar ste dehidrirani (čezmerno izgubljate telesne tekočine). Možni znaki dehidracije so naštetih v poglavju 4. Obvestite zdravnika pred začetkom jemanja zdravila Forxiga, če se je pri vas pojavil kateri koli izmed naštetih znakov.
- če so se pri vas pojavili navzea (občutek siljenja na bruhanje), bruhanje ali vročina ali ne zmorete jesti ali piti. Ta stanja lahko povzročijo dehidracijo. Zdravnik vam bo morda svetoval, da za preprečitev dehidracije prenehate z jemanjem zdravila Forxiga vse dokler si ne opomorete.
- če se vam pogosto pojavljajo okužbe sečil.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo Forxiga.

### **Sladkorna bolezen in nega stopal**

Če imate sladkorno bolezen, je pomembno, da si redno pregledujete stopala in upoštevate ostale nasvete o negi stopal, ki ste jih prejeli od zdravstvenega delavca.

### **Delovanje ledvic**

Če imate sladkorno bolezen, je treba pred začetkom jemanja in med zdravljenjem s tem zdravilom preverjati vaše ledvice.

### **Glukoza v urinu**

Zaradi načina delovanja zdravila Forxiga, bo med zdravljenjem s tem zdravilom vaš urin pozitiven v preiskavah za prisotnost sladkorja.

### **Otroci in mladostniki**

Uporaba zdravila Forxiga ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ker pri teh bolnikih zdravilo ni bilo raziskano.

### **Druga zdravila in zdravilo Forxiga**

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti obvestite zdravnika:

- če jemljete zdravilo, ki se uporablja za odvajanje vode iz telesa (diuretik).
- če imate sladkorno bolezen tipa 2 in jemljete druga zdravila, ki zmanjšujejo količino sladkorja v vaši krvi, npr. insulin ali kakšno "sulfonilsečninsko" zdravilo. Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek teh drugih zdravil, da bi preprečil prekomerno zmanjšanje količine sladkorja v vaši krvi (hipoglikemijo).

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Če zanosite, morate prekiniti zdravljenje z zdravilom Forxiga, saj uporaba zdravila v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva. Posvetujte se z zdravnikom o tem, kako najbolje obvladati krvni sladkor med nosečnostjo.

Če dojite ali želite dojiti, se posvetujte z zdravnikom pred jemanjem tega zdravila. Ne uporabljajte zdravila Forxiga, če dojite. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Forxiga nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Jemanje tega zdravila z drugimi zdravili, imenovanimi sulfonilsečnine, ali z insulinom lahko povzročijo prekomerno zmanjšanje količine sladkorja v krvi (hipoglikemijo), kar lahko povzroči simptome kot so tresenje, znojenje in spremembe vida in lahko vpliva na vašo sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

Če med jemanjem zdravila Forxiga občutite omotico, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev.

### **Zdravilo Forxiga vsebuje laktozo**

Zdravilo Forxiga vsebuje laktozo (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom pred jemanjem tega zdravila.

## **3. Kako jemati zdravilo Forxiga**



Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **Koliko zdravila je treba vzeti**

- Priporočeni odmerek je ena 10 mg tableta vsak dan.
- Če imate kakšne težave z jetri, lahko zdravnik zdravljenje začne z odmerkom 5 mg.
- Zdravnik vam bo predpisal jakost zdravila, ki je za vas primerna.

#### **Jemanje tega zdravila**

- Tableto zaužijte celo s pol kozarca vode.
- Tableto lahko vzamete s hrano ali brez nje.
- Tableto lahko vzamete kadar koli tekom dneva, vendar jo poskusite vzeti vsak dan ob približno istem času. Tako si boste lažje zapomnili jo vzeti.

Zdravnik vam lahko zdravilo Forxiga predpiše skupaj z drugimi zdravili. Pri jemanju teh drugih zdravil upoštevajte navodila zdravnika. Tako boste dosegli najboljše izide za svoje zdravje.

Dieta in telesna dejavnost lahko telesu pomagata, da bolje porablja krvni sladkor. Če imate sladkorno bolezen, je pomembno, da med jemanjem zdravila Forxiga upoštevate dieto in program telesne vadbe, ki vam ju je priporočil zdravnik.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Forxiga, kot bi smeli**

Če ste vzeli več tablet zdravila Forxiga, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. Vzemite s seboj pakiranje zdravila.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Forxiga**

Če ste pozabili vzeti tableto, je ukrepanje odvisno od tega, koliko časa je še do naslednjega odmerka.

- Če je do naslednjega odmerka 12 ur ali več, vzemite odmerek zdravila Forxiga takoj, ko se spomnite. Nato pa vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, izpuscite pozabljeni odmerek. Nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka zdravila Forxiga, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Forxiga**

Ne prenehajte z jemanjem zdravila Forxiga, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če imate sladkorno bolezen se vam lahko količina sladkorja v vaši krvi brez tega zdravila poveča.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### **Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico, če imate katerega od naslednjih neželenih učinkov:**

- **angioedem**, ki je zelo redek (lahko se pojavi pri največ 1 od 10.000 bolnikov).  
Znaki angioedema so:
  - oteklost obraza, jezika ali žrela
  - težave s požiranjem
  - koprivnica in težave z dihanjem.
- **diabetično ketoacidozo** - ta je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 redka (lahko se pojavi pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

Znaki diabetične ketoacidoze (glejte tudi 2. poglavje, Opozorila in previdnostni ukrepi) so:

- zvišana raven "ketonskih teles" v urinu ali krvi
- slabost ali bruhanje
- bolečine v trebuhu
- prekomerna žeja
- hitro in globoko dihanje
- zmedenost
- neobičajna zaspanost ali utrujenost
- sladek vonj izdihanega zraka, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali znoja
- hitra izguba telesne mase.

To se lahko pojavi ne glede na količino sladkorja v krvi. Zdravnik se bo morda odločil, da vam zdravljenje z zdravilom Forxiga začasno prekine ali trajno konča.

- **nekrotizirajoči fasciitis presredka** ali Fournierjeva gangrena, resna okužba mehkega tkiva spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom, ki je zelo redka.

**Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, prenehajte z jemanjem zdravila Forxiga in čim prej obiščite zdravnika:**

- **okužba sečil**, ki je pogosta (lahko se pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov).  
Znaki hude okužbe sečil so:
  - zvišana telesna temperatura ali mrzlica ali oboje
  - pekoč občutek pri odvajanju vode (uriniranju)
  - stranska bolečina ali bolečina v hrbtu.

Običajno se kri v urinu ne pojavi, a če jo opazite, takoj obvestite zdravnika.

**Čim prej se posvetujte z zdravnikom, če imate katerega od naslednjih neželenih učinkov:**

- **nizek krvni sladkor** (hipoglikemija), ki je zelo pogost (lahko se pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov) – pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo to zdravilo skupaj s kakšnim sulfonilsečninskim zdravilom ali insulinom.  
Znaki nizkega krvnega sladkorja so:
  - tresenje, znojenje, občutek hude tesnobe, hitro utripanje srca
  - lakota, glavobol, spremembe vida
  - sprememba razpoloženja ali občutek zmedenosti.

Zdravnik vam bo povedal, kako zdraviti nizek krvni sladkor in kaj storiti, če se vam pojavi kateri od zgoraj opisanih znakov.

**Drugi neželeni učinki med jemanjem zdravila Forxiga:**

Pogosti:

- okužba spolovil (glivice) na spolnem udu ali v nožnici (med znaki so lahko draženje, srbenje, nenavaden izcedek ali neprijeten vonj)
- bolečine v hrbtu
- odvajanje več vode (urina) kot običajno ali potreba po pogostejšem odvajanju vode
- spremenjena količina holesterola ali maščob v vaši krvi (to se pokaže v preiskavah)
- povečanje števila rdečih krvnih celic v vaši krvi (to se pokaže v preiskavah)
- zmanjšanje ledvičnega očistka kreatinina (to se pokaže v preiskavah) na začetku zdravljenja
- omotica
- izpuščaji.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- čezmerna izguba tekočine iz vašega telesa (dehidracija, znaki lahko vključujejo zelo suha ali lepljiva usta, odvajanje malo ali nič urina ali hitro bitje srca)
- žeja
- zaprtost
- prebujanje iz spanja ponoči, da bi šli na vodo

- suha usta
- zmanjšanje telesne mase
- zvišanje kreatinina (to se pokaže v laboratorijskih preiskavah krvi) na začetku zdravljenja
- zvišanje sečnine (to se pokaže v laboratorijskih preiskavah krvi).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Forxiga**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu ali škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Forxiga**

- Učinkovina je dapagliflozin.
- Ena tableta zdravila Forxiga 10 mg filmsko obložene tablete vsebuje dapagliflozin propandiol monohidrat, kolikor ga ustreza 10 mg dapagliflozina.
- Druge sestavine zdravila so:
    - jedno tablete: mikrokristalna celuloza (E460i), laktoza (glejte poglavje 2 "Zdravilo Forxiga vsebuje laktozo"), krospovidon (E1202), silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b).
    - filmska obloga: polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), makrogol 3350, smukec (E553b), rumeni železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila Forxiga in vsebina pakiranja**

Tablete zdravila Forxiga 10 mg filmsko obložene tablete so rumene barve in rombaste oblike s približnimi diagonalami 1,1 x 0,8 cm. Na eni strani imajo vtisnjeno oznako "10" in na drugi strani "1428".

Zdravilo Forxiga 10 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pretisnih omotih iz aluminija v velikostih pakiranj z 10 filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih pretisnih omotih, s 14, 28 ali 98 filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih koledarskih omotih ter s 30 x 1 ali 90 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek.

V vaši državi morda na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**Proizvajalec**

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Nemčija

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
SK10 2NA  
Velika Britanija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**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

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>

**PRILOGA IV**

**SKLEPNE UGOTOVITVE O ZAHTEVKU ZA ENOLETNO TRŽNO ZAŠČITO, KI JIH JE  
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

**Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:**

- **enoletni tržni zaščiti**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je pregledal podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer je upošteval določbe člena 14(11) Uredbe (ES) št. 726/2004, in meni, da nova terapevtska indikacija prinaša pomembno klinično korist v primerjavi z obstoječimi terapijami, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.