

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Forxiga 5 mg filmtabletta
Forxiga 10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Forxiga 5 mg filmtabletta

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrát tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

25 mg vízmentes laktóz 5 mg-os tablettánként.

Forxiga 10 mg filmtabletta

10 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrát tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

50 mg vízmentes laktóz 10 mg-os tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Forxiga 5 mg filmtabletta

Sárga, mindkét oldalán domború, 0,7 cm átmérőjű, kerek filmtabletta, az egyik oldalán „5”, a másik oldalán „1427” bevéséssel.

Forxiga 10 mg filmtabletta

Sárga, mindkét oldalán domború, megközelítőleg 1,1 × 0,8 cm-es átlójú, rombusz alakú filmtabletta, az egyik oldalán „10”, a másik oldalán „1428” bevéséssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Forxiga 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 18 éves és idősebb felnőtteknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúly javítására javallott, az alábbiak szerint:

Monoterápia

Amikor önmagában a diéta és a testmozgás nem biztosít kellő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt az olyan betegeknél, akiknél a metformin alkalmazását intolerancia miatt nem tartják megfelelőnek.

Kiegészítő kombinált kezelés

Más vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel, köztük inzulinnal kombinálva, amikor a diéta és a testmozgás mellett ezek nem biztosítanak megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt (a különböző kombinációk esetén rendelkezésre álló adatokért lásd 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Monoterápia és kiegészítő kombinált kezelés

A dapagliflozin javasolt adagja monoterápiában és más vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel, köztük inzulinnal történő kiegészítő kombinált kezelés esetén naponta egyszer 10 mg. Amikor a dapagliflozint inzulinnal vagy egy, az inzulin szekréciót fokozó hatóanyaggal, például egy szulfonilureával kombinálva alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Speciális populációk

Beszűkült veseműködés

A dapagliflozin hatásossága függ a veseműködéstől, és hatásossága kisebb az olyan betegeknél, akiknek a veseműködése közepes mértékben beszűkült, és az olyan betegeknél valószínűleg elmarad, akiknek súlyosan beszűkült a veseműködése. A Forxiga alkalmazása nem javasolt a közepesen és a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (olyan betegek, akiknek a kreatinin-clearance-e [CrCl] < 60 ml/perc vagy a számított glomerulus filtrációs rátája [eGFR] < 60 ml/perc/1,73 m², lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

Az enyhén beszűkült veseműködésű betegeknél a dózis módosítása nem indokolt.

Beszűkült májműködés

Az enyhén és közepesen beszűkült májműködésű betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása. A súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél 5 mg-os kezdő dózis javasolt. Amennyiben jól tolerálják, akkor az adag 10 mg-ra emelhető (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Idősek (≥ 65 év)

Általánosságban az életkor alapján nem javasolt a dózis módosítása. A vesefunkciót és a volumen-depléció kockázatát figyelembe kell venni (lásd 4.4 és 5.2 pont). A korlátozott terápiás tapasztalat miatt a 75 éves és idősebb betegeknél a dapagliflozin-kezelés elkezdése nem javasolt.

Gyermekek

A dapagliflozin biztonságosságát és hatásosságát 0 – < 18 éves gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Forxiga naponta egyszer, a nap folyamán bármikor bevehető szájon át, étellel vagy anélkül is. A tablettákat egészben kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

A Forxiga nem alkalmazható 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy a diabeteses ketoacidosis kezelésére.

Alkalmazása beszűkült veseműködésű betegeknél

A dapagliflozin hatásossága függ a veseműködéstől, és hatásossága kisebb az olyan betegeknél, akiknek a veseműködése közepes mértékben beszűkült, és az olyan betegeknél valószínűleg elmarad, akiknek súlyosan beszűkült a veseműködése (lásd 4.2 pont). Közepesen beszűkült veseműködésű betegeknél (olyan betegek, akiknek a CrCl-e < 60 ml/perc vagy az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m²), a

dapagliflozinnal kezelt betegek nagyobb részénél fordultak elő kreatinin-, foszfor-, mellékpajzsmirigy hormon (PTH) emelkedés és hypotonia mellékhatások, mint a placebót kapóknál. A Forxiga alkalmazása nem javasolt a közepesen és a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (olyan betegek, akiknek a CrCl-e < 60 ml/perc vagy az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m²). A Forxiga-t a súlyosan beszűkült veseműködésű (CrCl < 30 ml/perc vagy eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) vagy a végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

A vesefunkció monitorozása az alábbiak szerint javasolt:

- a dapagliflozin elkezdése előtt és azt követően legalább évente (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).
- az olyan gyógyszer egyidejű alkalmazásának elkezdése előtt, ami csökkenti a veseműködést, majd azt követően rendszeres időközönként.
- a közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködést megközelítő vesefunkció esetén legalább 2 - 4 alkalommal évente. Ha a vesefunkció CrCl < 60 ml/perc vagy eGFR < 60 ml/perc/1,73 m² alá esik, akkor a dapagliflozin-kezelést abba kell hagyni.

Alkalmazása beszűkült májműködésű betegeknél

A klinikai vizsgálatokban a beszűkült májműködésű betegekkel szerzett tapasztalat korlátozott. A dapagliflozin-expozíció a súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél emelkedett (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Alkalmazása olyan betegeknél, akiknél fennáll a volumen-depléció, hypotonia és/vagy elektrolit-egyensúlyzavar kockázata

Hatásmechanizmusa miatt a dapagliflozin növeli a diuresist, ami a vérnyomás mérsékelt csökkenésével jár (lásd 5.1 pont), és amely még kifejezettebb lehet a nagyon magas vércukorszintű betegeknél.

A dapagliflozin alkalmazása nem javasolt a kacs-diuretikumokkal kezelt betegeknél (lásd 4.5 pont) vagy az olyan betegeknél, akiknél volumen-depléció alakul ki például akut betegség (mint például gastrointestinalis kórkép) miatt.

Óvatosság szükséges az olyan betegeknél, akiknek a dapagliflozin okozta vérnyomásesés kockázatot jelenthet, mint például az ismertén cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél, a vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülő betegeknél, akiknek hypotonia szerepel a kórelőzményében vagy az időskorú betegeknél.

A dapagliflozint kapó betegeknél, olyan interkurrens betegségek esetén, amelyek volumen-deplécióhoz vezethetnek, a volumen-státusz (pl. fizikális vizsgálattal, vérnyomásmérésekkel, laboratóriumi, köztük haematocrit vizsgálatokkal történő) és az elektrolitok gondos monitorozása javasolt. Az olyan betegeknél, akiknél volumen-depléció alakul ki, a hiány korrigálásáig a dapagliflozin-kezelés átmeneti megszakítása javasolt (lásd 4.8 pont).

Diabeteses ketoacidosis

Diabeteses ketoacidosis (DKA) ritka eseteit, köztük életet veszélyeztető eseteket is jelentettek klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően az SGLT2-gátlókkal kezelt betegeknél, beleértve a dapagliflozint is. Számos bejelentésben ez az állapot atípusos volt, és csak mérsékelt vércukorszint-emelkedéssel járt, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti értékekkel. Nem ismert, hogy a DKA nagyobb valószínűséggel fordul-e elő a dapagliflozin magasabb dózisai esetén.

A DKA kockázatát feltétlenül mérlegelni kell az olyan atípusos tünetekkel járó esetekben, mint például a hányinger, hányás, anorexia, hasi fájdalom, túlzott szomjúság, légzési nehézség, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmoság. A vércukorszinttől függetlenül, a ketoacidosis fennállását azonnal ki kell vizsgálni a betegeknél, ha ilyen tünetek jelentkeznek.

Az SGLT2-gátló kezelést azonnal fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél a ketoacidosis gyanúja felmerül vagy az bizonyított.

Nagyobb sebészeti beavatkozások vagy súlyos akut betegség miatt hospitalizált betegeknél a kezelést

meg kell szakítani. A dapagliflozin-kezelést mindkét esetben újra lehet indítani, ha a beteg állapota stabilizálódott.

A dapagliflozin-kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell a beteg kórtörténetében a ketoacidosisra hajlamosító tényezőket.

A DKA kockázata nagyobb lehet azoknál a betegeknél, akiknél csökkent a béta-sejt működési rezerv (például 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél alacsony C-peptid-szint mellett vagy felnőtteknél latens autoimmun diabetesben (LADA) vagy a beteg kórtörténetében szereplő pancreatitis esetében) vagy olyan állapotokban, amelyek korlátozott táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidratációhoz vezetnek, olyan betegeknél, akiknél az inzulinadagot csökkentették, illetve akut betegség, műtéti beavatkozás vagy alkohol-abusus következtében megnövekedett inzulinigényű betegeknél. Ezeknél a betegnél az SGLT2-gátlókat elővigyázatosan kell alkalmazni.

Előzőleg SGLT2-gátló kezelés mellett DKA-ban szenvedő betegeknél az SGLT2-gátló kezelés újraindítása nem javasolt, kivéve, ha egyéb egyértelmű kiváltó tényezőt nem azonosítottak és azt meg nem szüntették.

A dapagliflozin biztonságosságát és hatásosságát 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél nem igazolták, és a dapagliflozin nem javallt ezeknek a betegnek a kezelésére. Klinikai vizsgálatokból származó korlátozott adat azt jelzi, hogy a DKA gyakori frekvenciával fordul elő az SGLT2-gátlókkal kezelt 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél.

Húgyúti fertőzések

Egy összesített analízisben legfeljebb 24 hét alatt a 10 mg dapagliflozin mellett a placebohoz képest gyakrabban számoltak be húgyúti fertőzésekről (lásd 4.8 pont). A pyelonephritis előfordulása nem gyakori volt, és a kontrolloknál észlelthez hasonló gyakorisággal lépett fel. A vizeletbe történő cukorkiválasztás összefüggésben lehet a húgyúti fertőzés fokozott kockázatával, ezért a pyelonephritis vagy az urosepsis kezelésekor a dapagliflozin adásának átmeneti megszakítását kell mérlegelni.

Idősek (≥ 65 év)

Az időskorú betegeknél nagyobb valószínűséggel van beszűkült veseműködésük, és/vagy kezelik őket olyan vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel, amelyek megváltoztathatják a vesefunkciót, mint például az angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorok (ACE-I-k) és az angiotenzin-II 1-es típusú receptor blokkolók (ARB-k). A veseműködés tekintetében ugyanazok az ajánlások vonatkoznak az időskorú betegekre, mint minden más betegre (lásd 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

A ≥ 65 éves betegeknél a dapagliflozinnal kezelt betegek nagyobb részénél fordultak elő a beszűkült veseműködéssel vagy a veseelégtelenséggel összefüggő mellékhatások, mint a placebo kapóknál. A vesefunkcióval összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatás volt az emelkedett szérumszintű kreatininszint, mely legtöbbször átmeneti jellegű és reverzibilis volt (lásd 4.8 pont).

Az időskorú betegeknél nagyobb lehet a volumen-depléció kockázata, és őket nagyobb valószínűséggel kezelik diuretikumokkal. A ≥ 65 éves betegeknél, a dapagliflozinnal kezelt betegek nagyobb arányánál fordultak elő a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások (lásd 4.8 pont).

A 75 éves és idősebb betegekkel szerzett terápiás tapasztalat korlátozott. A dapagliflozin-kezelés elkezdése ebben a populációban nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Szívelégtelenség

A NYHA I – II. stádiumú betegekkel szerzett tapasztalat korlátozott, és nincs a dapagliflozinnal a NYHA III – IV. stádiumú betegekkel klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat.

Alkalmazása pioglitazonnal kezelt betegekénél

Bár a dapagliflozin és a húgyhólyagrák közötti oki összefüggés nem valószínű (lásd 4.8 és 5.3 pont), elővigyázatosságból a dapagliflozin alkalmazása az egyidejűleg pioglitazonnal kezelt betegekénél nem javasolt. A pioglitazonnal kapcsolatban rendelkezésre álló epidemiológiai adatok a pioglitazonnal kezelt diabeteses betegekénél a húgyhólyagrák kockázatának kismértékű emelkedésére utalnak.

Emelkedett haematocrit-érték

A haematocrit-érték emelkedését figyelték meg a dapagliflozin-kezelés során (lásd 4.8 pont), ezért az óvatosság elvárt a már megemelkedett haematocrit-értékkel rendelkező betegekénél.

Alsó végtagi amputációk

Egyéb SGLT2-gátlóval végzett, folyamatban lévő, hosszú távú klinikai vizsgálatokban az alsó végtagi (elsődlegesen a lábujj) amputációval járó esetek számának növekedését figyelték meg. Nem ismert, hogy ez a gyógyszercsoportra jellemző hatás-e. Csakúgy, mint minden diabeteses beteg esetében, fontos a betegek figyelmét felhívni a megelőzési célú, rutinszerű lábápolásra.

Nem vizsgált kombinációk

A dapagliflozint glukagonyszerű peptid-1 (GLP-1) analógokkal kombinációban nem vizsgálták.

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

Hatásmechanizmusa miatt a Forxiga-t szedő betegek vizelet glükóz vizsgálata pozitív lesz.

Laktóz

A tableta vízmentes laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Diuretikumok

A dapagliflozin kiegészítheti a tiazid- és a kacs-diuretikumok diuretikus hatását, és növelheti a dehydratio és a hypotonia kockázatát (lásd 4.4 pont).

Inzulin és inzulin szekréciót fokozó hatóanyagok

Az inzulin és az inzulin szekréciót fokozó hatóanyagok, mint például a szulfonilureák hypoglykaemiát okoznak. Ezért a dapagliflozinnal kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Farmakokinetikai kölcsönhatások

A dapagliflozin metabolizmusa elsősorban az UDP glükuronozil-transzferáz 1A9 (UGT1A9) által mediált glükuronid konjugáción keresztül megy végbe.

Az *in vitro* vizsgálatokban a dapagliflozin nem gátolta a citokróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, és nem indukálta a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4 izoenzimeket. Ezért a dapagliflozin várhatóan nem változtatja meg az ezek által az enzimek által metabolizált, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek metabolikus clearance-ét.

Más gyógyszerek dapagliflozinra gyakorolt hatása

Egészséges alanyokkal végzett, elsősorban egyszeri adagolást alkalmazó interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a dapagliflozin farmakokinetikáját nem változtatja meg a metformin, a pioglitazon, szitagliptin, a glimepirid, a vogliboz, a hidroklorotiazid, a bumetanid, a valzartán vagy a szimvasztatin.

A dapagliflozin rifampicinnel (ami különböző aktív transzporterek és gyógyszer-metabolizáló enzimek induktora) történt egyidejű alkalmazását követően a dapagliflozin szisztémás expozíciójának (AUC) 22%-os csökkenését észlelték, de ennek nem volt klinikailag jelentős hatása a vizelettel történő

24 órás glükóz-excretióra. A dózis módosítása nem javasolt. Más induktorokkal (pl. karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál) klinikailag jelentős kölcsönhatás nem várható.

A dapagliflozin mefenamik-savval (ami egy UGT1A9-inhibitor) történő egyidejű alkalmazását követően a dapagliflozin szisztémás expozíciójának 55%-os növekedését észlelték, de ennek nem volt klinikailag jelentős hatása a vizelettel történő 24 órás glükóz-excretióra. A dózis módosítása nem javasolt.

A dapagliflozin más gyógyszerekre gyakorolt hatása

Egészséges alanyokkal végzett, elsősorban egyszeri adagolást alkalmazó interakciós vizsgálatokban a dapagliflozin nem változtatta meg a metformin, a pioglitazon, a szitagliptin, a glimepirid, a hidroklorotiazid, a bumetanid, a valzartán, a digoxin (egy P-gp-szubsztrát) vagy a warfarin (S-warfarin, egy CYP2C9-szubsztrát) farmakokinetikáját, vagy a warfarin INR-rel mért antikoaguláns hatását. Egyetlen 20 mg-os adag dapagliflozin és szimvasztatin (egy CYP3A4-szubsztrát) kombinációja a szimvasztatin AUC 19%-os emelkedését és a szimvasztatinsav AUC 31%-os emelkedését eredményezte. A szimvasztatin- és a szimvasztatinsav-expozíció emelkedését nem tartják klinikailag relevánsnak.

Egyéb kölcsönhatások

A dohányzásnak, a diétának, a gyógynövénykészítményeknek és az alkoholfogyasztásnak a dapagliflozin farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Az 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) vizsgálatra kifejtett zavaró hatás

Az 1,5-AG vizsgálat nem ajánlott a glikémiás kontroll ellenőrzésére, mivel az SGLT2-gátló kezelésben részesülő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúly értékelésekor az 1,5-AG mérése megbízhatatlan eredményt ad. A glikémiás kontroll ellenőrzésére alternatív módszereket kell alkalmazni.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A dapagliflozin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Patkányokkal a humán terhesség második és harmadik trimeszterének megfelelő időszakban végzett vizsgálatok a fejlődő vesékre gyakorolt toxicitást jeleztek (lásd 5.3 pont). Ezért a dapagliflozin alkalmazása a terhesség második és harmadik trimesztere alatt nem javasolt.

Terhesség kimutatásakor a dapagliflozin-kezelést abba kell hagyni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a dapagliflozin és/vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletekből rendelkezésre álló farmakodinámiás/toxicológiai adatok a dapagliflozin/metabolitok anyatejbe történő kiválasztódását, valamint a szoptatott utódokra gyakorolt, farmakológiaiailag-mediált hatások kialakulását igazolták (lásd 5.3 pont). Az újszülöttre/anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A dapagliflozin nem alkalmazható a szoptatás alatt.

Termékenység

A dapagliflozin emberi termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták. Hím és nőstény patkányoknál a dapagliflozin egyetlen vizsgált dózisban sem mutatott a fertilitásra gyakorolt hatásokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Forxiga nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, amikor a dapagliflozint egy szulfonilureával vagy inzulinnal kombinálva alkalmazzák.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Tizenhárom placebo-kontrollos vizsgálat előre meghatározott összesített analízise szerint 2360 beteget kezeltek 10 mg dapagliflozinnal, és 2295 beteget placebóval.

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a hypoglykaemia volt, melynek gyakorisága minden vizsgálatban az alkalmazott háttérkezelés típusától függött. A hypoglykaemia nem jelentős epizódjainak gyakorisága a kiegészítésként adott szulfonilureával és a kiegészítésként adott inzulin-kezeléssel végzett vizsgálatokat kivéve, a terápiás csoportok között, a placebo-csoportot is beleértve, hasonló volt. A szulfonilureával és a kiegészítésként adott inzulinnal végzett kombinált kezelések esetén a hypoglykaemia aránya magasabb volt (lásd alább: *Hypoglykaemia*).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban az alábbi mellékhatásokat azonosították. Egyiknél sem észlelték, hogy dóziszfüggő lenne. Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat A placebo-kontrollos vizsgálatokban^a jelentett mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori*	Nem gyakori**	Ritka
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>		Vulvovaginitis, balanitis és ezekkel összefüggő genitális infekciók ^{*,b,c} Húgyúti fertőzés ^{*,b,d}	Gombás fertőzés ^{**}	
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	Hypoglykaemia (szulfonilureával vagy inzulinnal együtt alkalmazva) ^b		Volumen-depléción ^{b,c} Szomjúság ^{**}	Diabeteses ketoacidosis ⁱ
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>		Szédülés		
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>			Székrekedés ^{**} Szájszárazság ^{**}	
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>		Hátfájás [*]		
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>		Dysuria ^{*,f} Polyuria ^{*,f}	Nocturia ^{**} Beszűkült veseműködés ^{**b}	

<i>A nemi szervekkel és az emlővel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>			Vulvovaginális pruritus** Genitális pruritus**	
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>		Dyslipidaemia ^h Emelkedett haematocrit-érték ^g A kreatinin renalis clearance-e csökkent ^b	Emelkedett kreatininszint a vérben ^{**} , ^b Emelkedett karbamidszint a vérben ^{**} Testtömegcsökkenés ^{**}	

^aA táblázat legfeljebb 24 hetes (rövid távú) adatokat mutat, tekintet nélkül a glykaemiás mentésre.

^bTovábbi információkért lásd az alábbi, megfelelő alpontokat.

^cA vulvovaginitis, a balanitis és az ezekkel összefüggő genitális infekciók közé tartozó előre meghatározott, preferált szakkifejezések pl.: vulvovaginális mycoticus fertőzés, vaginális fertőzés, balanitis, gombás genitális fertőzés, vulvovaginális candidiasis, vulvovaginitis, candida balanitis, genitális candidiasis, genitális fertőzés, férfi genitális fertőzés, penis fertőzés, vulvitis, bakteriális vaginitis, abcessus vulvae.

^dA húgyúti fertőzés a következő preferált szakkifejezéseket foglalja magába, a bejelentési gyakoriság szerinti sorrendben: húgyúti fertőzés, cystitis, Escherichia húgyúti fertőzés, genitourinális fertőzés, pyelonephritis, trigonitis, urethritis, vesefertőzés és prostatitis.

^eA volumen-depléciónhoz tartozó előre meghatározott, preferált szakkifejezések pl.: dehydratio, hypovolaemia, hypotensio.

^fA polyuriához tartozó preferált szakkifejezések: pollakisuria, polyuria, megnövekedett vizelettermelés.

^gA vizsgálat megkezdésétől a haematocrit-értékben bekövetkezett átlagos változás 2,30% volt a 10 mg dapagliflozin, míg -0,33% a placebo esetén. 55% fölötti haematocrit-értéket a 10 mg dapagliflozinnal kezelt vizsgálati alanyok 1,3%-ánál, míg a placebóval kezelt vizsgálati alanyok 0,4%-ánál jelentettek.

^hA vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett átlagos százalékos változás a 10 mg dapagliflozin esetén a placebohoz képest sorrendben a következő volt: összkoleszterinszint 2,5% versus -0,0%; HDL-koleszterinszint 6,0% versus 2,7%; LDL-koleszterinszint 2,9% versus -1,0%; triglyceridek -2,7% versus -0,7%.

ⁱLásd 4.4 pont.

*A betegek $\geq 2\%$ -ánál és a placebohoz viszonyítva $\geq 0,1\%$ -kal több és legalább 3-mal több, 10 mg dapagliflozint kapó betegnél jelentették.

**A betegek $\geq 0,2\%$ -ánál és a placebohoz viszonyítva $\geq 0,1\%$ -kal több és legalább 3-mal több, 10 mg dapagliflozint kapó betegnél jelentették a vizsgálok a vizsgálati kezeléssel lehetségesen összefüggő, valószínűleg összefüggő vagy összefüggő esetként.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hypoglykaemia

A hypoglykaemia gyakorisága minden vizsgálatban az alkalmazott háttérkezelés típusától függött.

A dapagliflozinnal monoterápiában és a metforminhoz vagy a szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) kiegészítésként adott kezeléssel végzett vizsgálatokban a hypoglykaemia nem jelentős epizódjainak gyakorisága a legfeljebb 102 hetes kezelés esetén a terápiás csoportok között hasonló (< 5%) volt, beleértve a placebót is. Az összes vizsgálatban a jelentős hypoglykaemiás események nem gyakoriak, és a dapagliflozinnal vagy placebóval kezelt csoportokban hasonlóak voltak. A szulfonilureához kiegészítésként adott és az inzulinhoz kiegészítésként adott kezelésekkkel végzett vizsgálatokban magasabb volt a hypoglykaemia aránya (lásd 4.5 pont).

A glimepiridhez kiegészítésként adott kezeléssel végzett egyik vizsgálatban a 24., illetve a 48. héten a hypoglykaemia nem jelentős epizódjairól gyakrabban számoltak be a 10 mg dapagliflozin plusz glimepiriddel kezelt csoportban (6,0%, illetve 7,9%), mint a placebo plusz glimepirid csoportban (2,1%, illetve 2,1%).

Az inzulinhoz kiegészítésként adott kezeléssel végzett egyik vizsgálatban a 10 mg dapagliflozinnal plusz inzulinnal kezelt betegeknél a jelentett jelentős hypoglykaemiás epizódok aránya 0,5% volt a 24. héten, és 1,0% volt a 104. héten, és a placebóval plusz inzulinnal kezelt csoport betegeinél 0,5%

volt a 24. és a 104. héten. A 10 mg dapagliflozinnal plusz inzulinnal kezelt betegek 40,3%-ánál számoltak be nem jelentős hypoglykaemiás epizódokról a 24. héten, és 53,1%-ánál a 104. héten, míg a placebót plusz inzulint kapó betegeknél ez sorrendben 34,0% és 41,6% volt.

A metforminhoz és egy szulfonilureához kiegészítésként adott kezeléssel végzett vizsgálatban, legfeljebb 24 hét alatt, nem jelentettek jelentős hypoglykaemiás epizódokat. A 10 mg dapagliflozinnal plusz metforminnal és szulfonilureával kezelt betegek 12,8%-ánál számoltak be nem jelentős hypoglykaemiás epizódokról, míg a placebót plusz metformint és szulfonilureát kapó betegeknél ez 3,7% volt.

Volumen-depléció

Volumen-deplécióval összefüggő reakciókról (beleértve a dehydratióról, hypovolaemiáról vagy hypotensióról szóló jelentéseket) számoltak be a 10 mg dapagliflozinnal kezelt betegek 1,1%-ánál és a placebót kapók 0,7%-ánál: súlyos reakciók a betegek < 0,2%-ánál alakultak ki, és a 10 mg dapagliflozin és placebo között egyensúlyban voltak (lásd 4.4 pont).

Vulvovaginitis, balanitis és ezekkel összefüggő genitális infekciók

Vulvovaginitisről, balanitisről és az ezekkel összefüggő genitális infekciókról a 10 mg dapagliflozinnal kezelt betegek 5,5%-ánál és a placebót kapók 0,6%-ánál számoltak be. A legtöbb fertőzés enyhe - közepesen súlyos volt, a betegek reagáltak a standard kezeléssel végzett első kúrára, és ez csak ritkán tette szükségessé a dapagliflozin-kezelés abbahagyását. Ezek a fertőzések gyakoribbak voltak nőknél (sorrendben 8,4% a dapagliflozin és 1,2% a placebo esetében), és azoknál a betegeknél, akiknek a korábbi anamnesisében ilyen szerepelt, nagyobb valószínűséggel fordult elő ismétlődő infekció.

Húgyúti fertőzések

A placebohoz viszonyítva a 10 mg dapagliflozin esetén gyakrabban számoltak be húgyúti fertőzésekről (sorrendben 4,7% versus 3,5%, lásd 4.4 pont). A legtöbb fertőzés enyhe - közepesen súlyos volt, a betegek reagáltak a standard kezeléssel végzett első kúrára, és ez csak ritkán tette szükségessé a dapagliflozin-kezelés abbahagyását. Ezek a fertőzések gyakoribbak voltak nőknél, és azoknál a betegeknél, akiknek a korábbi anamnesisében ilyen szerepelt, nagyobb valószínűséggel fordult elő ismétlődő infekció.

Emelkedett kreatininszint

Az emelkedett kreatininszinttel kapcsolatos mellékhatásokat csoportosították (például a csökkent renális kreatinin-clearance, a vesekárosodás, a vér emelkedett kreatininszintje és a csökkent glomeruláris filtrációs ráta). A mellékhatások ezen csoportját a 10 mg dapagliflozint kapó betegek 3,2%-ánál, míg a placebót kapó betegek 1,8%-ánál jelentették. A normális vagy az enyhén beszűkült veseműködésű (kiindulási eGFR ≥ 60 ml/perc/1,73 m²) betegek esetén a mellékhatások ezen csoportját a 10 mg dapagliflozint kapó betegek 1,3%-ánál, míg a placebót kapó betegek 0,8%-ánál jelentették. Ezek a mellékhatások gyakoribbak voltak azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR kiindulási értéke ≥ 30 és < 60 ml/perc/1,73 m² volt (18,5% a 10 mg dapagliflozin, illetve 9,3% a placebo esetén).

Azoknak a betegeknél a további vizsgálata, akiknél vesével kapcsolatos nemkívánatos események jelentkeztek, azt mutatta, hogy legtöbbjükénél a szérumban a kreatininszintjének változása a kiindulási értékhez képest $\leq 0,5$ mg/dl volt. A kreatininszint emelkedése általában átmeneti volt a folyamatos kezelés során, vagy reverzibilis volt a kezelés leállítását követően.

Mellékpajzsmirigy hormon (PTH)

A szérumban a PTH-szint kismértékű emelkedését észlelték, és az emelkedés nagyobb azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási PTH-koncentrációja magasabb. A csontsűrűség mérések nem jeleztek csontvesztést a 2 éves kezelési időszak alatt a normális vagy az enyhén beszűkült veseműködésű betegeknél.

Malignitások

Klinikai vizsgálatok során a malignus vagy a nem meghatározott tumorok összesített előfordulási aránya a dapagliflozinnal (1,50%) és a placebóval/komparátorral kezelt betegeknél (1,50%) hasonló

volt, és az állatkísérletes adatok között nem volt karcinogenitásra vagy mutagenitásra utaló jel (lásd 5.3 pont). A különböző szervrendszerekben előforduló tumor eseteket mérlegelve, a dapagliflozinnal összefüggésbe hozott relatív kockázat becsült értéke néhány tumornál (húgyhólyag, prosztata, mell) 1 pont felett és a többinél (pl. vér és vérképzőszervi, petefészek, veseutak) 1 pont alatt volt, nem eredményezve dapagliflozinnal kapcsolatos megnövekedett összesített tumor kockázatot. A megnövekedett/csökkent kockázat egyik szervrendszerre nézve sem volt statisztikailag szignifikáns. A preklinikai vizsgálatokban a tumor hiányát, ill. az első gyógyszer expozíció és a tumor diagnózisa közötti rövid latenciát figyelembe véve, oki összefüggés fennállása nem valószínű. Mivel a mell-, húgyhólyag- és prosztata tumorok számbeli kiegyensúlyozatlanságát óvatossággal kell figyelembe venni, ezért a törzskönyvezést követő vizsgálatokban további tanulmányozásuk szükséges.

Speciális populációk

Idősek (≥ 65 év)

A ≥ 65 éves betegeknél, a dapagliflozinnal kezelt betegek 7,7%-ánál és a placebót kapó betegek 3,8%-ánál számoltak be beszűkült veseműködéssel vagy veseelégtelenséggel összefüggő mellékhatásokról (lásd 4.4 pont). A beszűkült veseműködéssel összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatás az emelkedett szérumszint volt. Ezeknek a reakcióknak a többsége átmeneti jellegű és reverzibilis volt. A ≥ 65 éves betegeknél, a dapagliflozinnal kezelt betegek 1,7%-ánál és a placebót kapó betegek 0,8%-ánál számoltak be volumen-depléció okozta mellékhatásokról, leggyakrabban hypotoniáról (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A dapagliflozin egészséges alanyoknál egyetlen, legfeljebb 500 mg-os per os dóziséig (ami a maximális javasolt humán dózis 50-szerese) nem mutatott semmilyen toxicitást. Ezeknél a vizsgálati alanyoknál a dózistól függő időtartamon keresztül cukor volt kimutatható a vizeletben (az 500 mg-os dózis esetén legalább 5 napig), és nem számoltak be dehidrációról, hypotoniáról vagy elektrolit-egyensúlyzavarról, és nem észleltek klinikailag jelentős, a QTc-távolságra gyakorolt hatást sem. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága a placebónál észlelthez hasonló volt. Azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol egészséges alanyoknak és 2-es típusú diabeteses betegeknek 2 hétig naponta egyszer legfeljebb 100 mg-os dózisokat adtak (ami a maximális javasolt humán dózis 10-szerese), a hypoglykaemia előfordulási gyakorisága kissé magasabb volt, mint a placebo esetén, és nem volt dózisfüggő. A nemkívánatos események, köztük a dehydratio vagy a hypotonia aránya a placebo mellett észlelthez hasonló volt, és nem voltak a laboratóriumi paraméterekben bekövetkező, klinikailag jelentős, dózisfüggő változások, beleértve a szérumszinteket és a vesefunkció biológiai markereit is.

Túlادagolás esetén a beteg klinikai státuszától függő, megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni. A dapagliflozin haemodialysissal történő eltávolítását nem vizsgálták.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, Egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, kivéve insulinok, ATC kód: A10BX09

Hatásmechanizmus

A dapagliflozin a nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (sodium glucose co-transporter 2 – SGLT2) egy igen potens (K_i : 0,55 nM), szelektív és reverzibilis inhibitora.

Az SGLT2 szelektíven expresszáldódik a vesékben, és több mint 70 más szövetben nem mutattak ki expressziót, beleértve a májat, a vázizomzatot, a zsírszövetet, az emlőt, a húgyhólyagot és az agyat is. Az SGLT2 a glomerulus filtrátumból a keringésbe történő glükóz-reabszorpcióért felelős legfőbb transzporter. Annak ellenére, hogy 2-es típusú diabetesben hyperglykaemia van, folytatódik a filtrálódott glükóz visszazívása. A dapagliflozin a vizelettel történő glükóz-excretióhoz vezető renális glükóz-reabszorpció csökkentésével egyaránt javítja az éhomi és a posztprandiális plazma glükózszintet is. Ez, az első dózis után megfigyelt glükóz-excretio (glucosuriás hatás) a 24 órás adagolási intervallum alatt is folytatódik, és a kezelés időtartama alatt megmarad. Az ezen a mechanizmuson keresztül a vesék által kiürített glükóz mennyisége függ a vércukorszinttől és a GFR-től. A dapagliflozin nem rontja a hypoglykaemiára adott normális endogén glükóztermeléshez vezető válaszreakciót. A dapagliflozin az inzulin-secretiótól és az inzulin hatásától függetlenül hat. A Forxiga-val végzett klinikai vizsgálatokban a béta-sejt funkciót értékelő homeosztázis modellben (HOMA béta-sejt) bekövetkező javulást észleltek.

A dapagliflozin által indukált vizelettel történő glükóz-excretio (glucosuria) kalóriavesztéssel és testtömeg-csökkenéssel társul. A nátrium-glükóz ko-transzport dapagliflozin által történő gátlása enyhe diuresissel és natriuresissel is jár.

A dapagliflozin nem gátol más, a glükóz perifériás szövetekbe történő transzportjához fontos egyéb glükóz transzportereket, és > 1400-szor szelektívebben kötődik az SGLT2-höz, mint az SGLT1-hez, ami a glükóz felszívódásáért felelős, a belekben található legfontosabb transzporter.

Farmakodinámiai hatások

A dapagliflozin alkalmazását követően egészséges alanyoknál és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a vizeletbe kiválasztódó glükóz mennyiségének növekedését figyelték meg. Tizenkét hétig adott napi 10 mg-os dapagliflozin dózis mellett a 2-es típusú diabetes mellitusos betegeknél naponta megközelítőleg 70 g glükóz választódott ki a vizeletbe (ami napi 280 kcal-nak felel meg). A legfeljebb 2 évig tartó, napi 10 mg-os dapagliflozin adás mellett a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél tartós glükóz-excretióra utaló bizonyítékot észleltek.

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a dapagliflozin okozta, vizelettel történő glükóz-excretio ozmotikus diuresist, valamint a vizelet mennyiségének növekedését is eredményezi. A 10 mg dapagliflozinnal kezelt, 2-es típusú diabetes mellitusos betegeknél a vizelet mennyiségének növekedése a 12. héten is fennmaradt, és megközelítőleg napi 375 ml-t ért el. A vizelet mennyiségének növekedése a vizelettel történő nátrium-excretio kismértékű és átmeneti emelkedésével járt, ami nem okozott a szérum nátriumkoncentrációkban bekövetkező változást.

A vizelettel történő húgysav-excretio átmenetileg szintén fokozódott (3-7 napig), amit a szérum húgysavszint tartós csökkenése kísért. A 24. héten a szérum húgysavszint csökkenése -48,3 – -18,3 µmol/l-es (-0,87 – -0,33 mg/dl-es) tartományba esett.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Forxiga hatásosságának és biztonságosságának értékelésére tizenhárom kettős-vak, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatot végeztek 6362, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteggel. Ezekben a vizsgálatokban 4273 beteget kezeltek dapagliflozinnal. Tizenkét vizsgálatban a kezelési időszak 24 hétig tartott, 8-nak a hosszú távú kiterjesztése 24 – 80 hét közé esett (így a vizsgálat teljes időtartama akár 104 hét volt), és egy vizsgálat időtartama 52 hét volt, 52 hetes és 104 hetes, hosszú távú kiterjesztéssel (208 hetes teljes vizsgálati időtartam). A diabetes átlagos időtartama 1,4 – 16,9 év közé esett. A betegek 52%-ának volt enyhén beszűkült veseműködése, és 11%-ának volt közepes mértékben beszűkült veseműködése. A betegek 51%-a férfi, 84%-a fehér bőrű, 9%-a ázsiai, 3%-a fekete bőrű volt, és 4%-a tartozott más etnikai csoportba. A betegek 80%-ának volt a testtömeg-indexe (BMI) ≥ 27 . Ezenkívül két 12 hetes, placebo-kontrollált vizsgálatot végeztek nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetesben és hipertóniában szenvedő betegekkel.

Szénhidrátanyagcsere-egyensúly

Monoterápia

A Forxiga monoterápia biztonságosságának és hatásosságának értékelésére nem megfelelően beállított 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekkel végeztek egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 24 hetes időtartamú vizsgálatot (amelynek volt egy kiegészítő kiterjesztéses periódusa is). A napi egyszeri dapagliflozin-kezelés a HbA1c placebohoz viszonyított, statisztikailag szignifikáns ($p < 0,0001$) csökkenését eredményezte (2. táblázat).

A kiterjesztési időszakban a HbA1c-csökkenés a 102. hétig mindvégig megmaradt (a vizsgálat megkezdésétől számított korrigált átlagos változás a 10 mg dapagliflozin esetén $-0,61\%$, és a placebo esetén $-0,17\%$).

2. táblázat A dapagliflozin monoterápia placebo-kontrollos vizsgálatának eredményei a 24. héten (LOCF^a)

	Monoterápia	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Kiindulási érték (átlag)	8,01	7,79
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás ^c	-0,89	-0,23
A placebohoz viszonyított különbség ^c (95%-os CI)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
A betegek, akik elérték (%):		
HbA1c < 7%		
A kiindulási értékre korrigálva	50,8 [§]	31,6
Testtömeg (kg)		
Kiindulási érték (átlag)	94,13	88,77
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás ^c	-3,16	-2,19
A placebohoz viszonyított különbség ^c (95%-os CI)	-0,97 (-2,20; 0,25)	

^aLOCF: az utolsó észlelt adat alapján (a sürgősségi beavatkozást igénylő betegek mentését megelőzően) végzett elemzés

^bMinden olyan randomizált beteg, aki a rövid távú kettős-vak periódus alatt legalább egy adagot bevett a kettős-vak vizsgálat vizsgálati gyógyszeréből.

^cA kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

*p-érték < 0,0001 versus placebo

[§] A statisztikai szignifikanciát a másodlagos végpontok szekvenciális vizsgálati eljárása miatt nem értékelték.

Kombinált kezelés

Egy 52 hetes, (52 és 104 hetes kiterjesztési időszakokkal bővített) aktív-kontrollos non-inferioritási vizsgálatban a Forxiga-t a metforminhoz adott kiegészítő kezelésként értékelték, és a metforminhoz kiegészítő kezelésként adott szulfonilureával (glipizid) hasonlították össze a nem megfelelően beállított szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegeknél (HbA1c > 6,5% és ≤ 10%). Az eredmények a vizsgálat megkezdésétől az 52. hétig a HbA1c hasonló átlagos csökkenését mutatták, mint a glipizid esetén, ezzel igazolva a non-inferioritást (3. táblázat). A 104. héten a kiindulási HbA1c-től észlelt korrigált átlagos változás $-0,32\%$ volt a dapagliflozin, és $-0,14\%$ volt a glipizid esetén. A 208. héten a kiindulási HbA1c-től észlelt korrigált átlagos változás $-0,10\%$ volt a dapagliflozin, és $-0,20\%$ volt a glipizid esetén. Az 52., a 104. és a 208. héten a dapagliflozinnal kezelt betegek lényegesen kisebb arányánál (sorrendben 3,5%, 4,3% és 5,0%) észleltek legalább egy hypoglykaemiás eseményt, mint a glipiziddel kezelt csoportban (sorrendben 40,8%, 47,0% és 50,0%). A 104. és a 208. héten vizsgálatban maradó betegek aránya 56,2% és 39,7% volt a dapagliflozinnal kezelt csoportban, illetve 50,0% és 34,6% volt a glipiziddel kezelt csoportban.

3. táblázat A metforminhoz kiegészítésként adott dapagliflozint, valamint a metforminhoz kiegészítésként adott glipizidet összehasonlító aktív-kontrollos vizsgálat 52. heti eredményei (LOCF^a)

Paraméter	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Kiindulási érték (átlag)	7,69	7,74
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás ^c	-0,52	-0,52
A glipizid + metformin kezeléshez viszonyított különbség ^c (95%-os CI)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Testtömeg (kg)		
Kiindulási érték (átlag)	88,44	87,60
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás ^c	-3,22	1,44
A glipizid + metformin kezeléshez viszonyított különbség ^c (95%-os CI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^aLOCF: az utolsó észlelt adat alapján végzett elemzés

^bOlyan randomizált és kezelt betegek, akiknek a vizsgálat megkezdésekor és a vizsgálat megkezdése után legalább 1 hatásossági vizsgálati eredményük volt

^cA kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

^dNon-inferior a glipizid + metformin kezeléshez képest

*p-érték < 0,0001

A dapagliflozin akár a metforminhoz, akár a glimepiridhez, akár metforminhoz és egy szulfonilureához, akár a szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) vagy az inzulinhoz kiegészítő kezelésként történő hozzáadása a placebohoz képest a 24. héten a HbA1c statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte (p < 0,0001; 4., 5 és 6. táblázat).

A 24. héten észlelt HbA1c-csökkenés a kiegészítő kezeléssel kombinált vizsgálatban (glimepirid és inzulin) a 48. heti adatok (glimepirid) és a legfeljebb 104. hétig nyert adatok (inzulin) szerint megmaradt. A 48. héten, amikor szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) adták, a vizsgálat megkezdésétől számított korrigált átlagos változás a dapagliflozin 10 mg esetén -0,30%, és a placebo esetén 0,38% volt. A metforminhoz kiegészítésként adott vizsgálatban a HbA1c-csökkenés a 102. hétig mindvégig megmaradt (a vizsgálat megkezdésétől számított korrigált átlagos változás a 10 mg esetén -0,78%, és a placebo esetén 0,02%). A 104. héten az inzulin esetén (kiegészítésként *per os* adott glükózszint-csökkentő gyógyszerekkel vagy azok nélkül) a kiindulási HbA1c-től észlelt korrigált átlagos változás a 10 mg dapagliflozin mellett -0,71% és a placebo mellett -0,06% volt. A 48. és a 104. héten az inzulin dózis a kiindulási értékhez képest stabil, átlagosan napi 76 NE értéken maradt a 10 mg dapagliflozinnal kezelt betegeknél. A placebo-csoportban a kiindulási értékhez képest sorrendben egy átlagosan 10,5 NE/nap és 18,3 NE/nap emelkedés volt (84 és 92 NE/nap átlagos középértékű dózis) a 48. és a 104. héten. A 104. héten vizsgálatban maradó betegek aránya 72,4% volt a 10 mg dapagliflozinnal kezelt csoportban, és 54,8% volt a placebo-csoportban.

4. táblázat A metforminhoz vagy a szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) kiegészítő kezelésként hozzáadott dapagliflozin kombináció placebo-kontrollos vizsgálati eredményei a 24. héten (LOCF^a)

	Kiegészítő kombináció			
	Metformin ¹		DPP-4 gátló (szitagliptin ²) ± metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Kiindulási érték (átlag)	7,92	8,11	7,90	7,97
Változás a kiindulási értékhez képest ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Placebóhoz viszonyított különbség ^c (95%-os CI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
A betegek (%), akik elérték: HbA1c < 7%				
A kiindulási értékre korrigálva	40,6**	25,9		
Testtömeg (kg)				
Kiindulási érték (átlag)	86,28	87,74	91,02	89,23
Változás a kiindulási értékhez képest ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Placebóhoz viszonyított különbség ^c (95%-os CI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

¹Metformin ≥ 1500 mg/nap; ²szitagliptin 100 mg/nap

^aLOCF: az utolsó észlelt adat alapján (a sürgősségi beavatkozást igénylő betegek mentését megelőzően) végzett elemzés

^bMinden olyan randomizált beteg, aki a rövid távú kettős-vak periódus alatt legalább egy adagot bevett a kettős-vak vizsgálat vizsgálati gyógyszeréből.

^cA kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

*p-érték < 0,0001 versus placebo + per os glükózsztint-csökkentő gyógyszer

**p-érték < 0,05 versus placebo + per os glükózsztint-csökkentő gyógyszer

5. táblázat A szulfonilureához (glimepirid) vagy a metforminhoz és egy szulfonilureához kiegészítő kezelésként hozzáadott dapagliflozin kombináció 24 hetes placebo kontrollos vizsgálati eredményei

	Kiegészítő kombináció			
	Szulfonilurea (glimepirid ¹)		Szulfonilurea + metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Kiindulási érték (átlag)	8,07	8,15	8,08	8,24
Változás a kiindulási értékhez képest ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Placebóhoz viszonyított különbség ^c (95% CI)	(-0,86; -0,51)		(-0,89; -0,49)	
A betegek (%), akik elérték:				
HbA1c < 7%^d	31,7*	13,0	31,8*	11,1
A kiindulási értékre korigálva				
Testtömeg (kg) (LOCF)^d				
Kiindulási érték (átlag)	80,56	80,94	88,57	90,07
Változás a kiindulási értékhez képest ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Placebóhoz viszonyított különbség ^c (95% CI)	(-2,17; -0,92)		(-2,79; -1,35)	

¹glimepirid 4 mg/nap; ²metformin (azonnali vagy elnyújtott hatóanyag-leadású formák) \geq 1500 mg/nap plusz a szulfonilurea maximálisan tolerált dózisa a bevonást megelőzően legalább 8 hétig, amelynek legalább a maximális adag felének kell lennie.

^aOlyan randomizált és kezelt betegek, akiknek a vizsgálat megkezdésekor és a vizsgálat megkezdése után legalább 1 hatásossági vizsgálati eredményük volt

^b1. és 2. oszlopok, HbA1c elemzése LOCF analízissel (lásd d. lábjegyzet); 3. és 4. oszlopok, HbA1c elemzése LRM analízissel (lásd e. lábjegyzet)

^cA kiindulási értékre korigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

^dLOCF: az utolsó észlelt adat alapján (a sürgősségi beavatkozást igénylő betegek mentését megelőzően) végzett elemzés

^eLRM: Longitudinális ismételt méréseken alapuló analízis

*p-érték < 0,0001 versus placebo + per os glükózsztint-csökkentő gyógyszer

6. táblázat A dapagliflozin (önmagában vagy per os glükózsint-csökkentő gyógyszerrel együtt) inzulinnal történő kombinációjának placebo-kontrollos vizsgálati eredményei a 24. héten (LOCF^a)

Paraméter	10 mg Dapagliflozin + inzulin ± per os glükózsint-csökkentő gyógyszerek ²	Placebo + inzulin ± per os glükózsint-csökkentő gyógyszerek ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)		
Kiindulási érték (átlag)	8,58	8,46
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás ^c	-0,90	-0,30
Placebóhoz viszonyított különbség ^c (95%-os CI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Testtömeg (kg)		
Kiindulási érték (átlag)	94,63	94,21
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás ^c	-1,67	0,02
Placebóhoz viszonyított különbség ^c (95%-os CI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Átlagos napi inzulin dózis (NE)¹		
Kiindulási érték (átlag)	77,96	73,96
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás ^c	-1,16	5,08
Placebóhoz viszonyított különbség ^c (95%-os CI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Azok a betegek, akiknél az átlagos napi inzulin dózis csökkenése legalább 10% (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: az utolsó észlelt adat (ha szükség volt az inzulin adag emelésére, akkor az első emelés előtti vagy aznapi) alapján végzett elemzés

^bMinden olyan randomizált beteg, aki a rövid távú kettős-vak periódus alatt legalább egy adagot bevett a kettős-vak vizsgálat vizsgálati gyógyszeréből.

^cA kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga és per os glükózsint-csökkentő gyógyszer alkalmazásának előfordulása

*p-érték < 0,0001 versus placebo + inzulin ± per os glükózsint-csökkentő gyógyszer

**p-érték < 0,05 versus placebo + inzulin ± per os glükózsint-csökkentő gyógyszer

¹Az inzulin adagolási rendek (beleértve a rövid hatású, az intermedier és a bazális inzulinokat) emelése csak akkor volt megengedett, ha a betegek megfeleltek az előre meghatározott éhomi plazma glükóz kritériumoknak.

²A vizsgálat megkezdésekor a betegek 50%-a volt inzulin monoterápián, 50%-a kapott 1 vagy 2 per os glükózsint-csökkentő gyógyszert az inzulin mellé: ebből az utóbbi csoportból 80% kapott csak metformint, 12% kapott metformint és szulfonilurea-kezelést, és a többi más per os glükózsint-csökkentő gyógyszert kapott.

Éhomi plazma glükózsint

A 10 mg dapagliflozinnal végzett kezelés akár monoterápiában, akár a metforminhoz, akár a glimepiridhez, akár a metforminhoz és egy szulfonilureához, akár a szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) vagy az inzulinhoz kiegészítő kezelésként adva az éhomi plazma glükózsint statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte (-1,90 – -1,20 mmol/l [-34,2 – -21,7 mg/dl]) a

placebóhoz viszonyítva (-0,33 – 0,21 mmol/l [-6,0 – 3,8 mg/dl]). Ezt a hatást a kezelés 1. hetén észlelték, és a 104 hétre kiterjesztett vizsgálatokban is fennmaradt.

Posztprandiális glükózsztint

A glimepiridhez kiegészítő kezelésként adott 10 mg dapagliflozinnal végzett kezelés a 2 órás posztprandiális glükózsztint statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte a 24. héten, ami akár a 48. hétig fennmaradt.

A szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) kiegészítő kezelésként adott 10 mg dapagliflozinnal végzett kezelés a 2 órás posztprandiális glükózsztint csökkenését eredményezte a 24. héten, ami akár a 48. hétig fennmaradt.

Testtömeg

A 10 mg dapagliflozin a metforminhoz, a glimepiridhez, a metforminhoz és egy szulfonilureához, a szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) vagy az inzulinhoz kiegészítő kezelésként adva a 24. héten a testtömeg statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte ($p < 0,0001$, 4. és 5. táblázat). Ezek a hatások a hosszabb távú vizsgálatokban is fennmaradtak. A 48. héten a szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) kiegészítésként adott dapagliflozin-kezelés esetén a különbség a placebóhoz viszonyítva -2,22 kg volt. A 102. héten a metformin mellé kiegészítésként adott dapagliflozin-kezelés esetén a különbség a placebóhoz viszonyítva -2,14 kg, míg az inzulin mellé kiegészítésként adva -2,88 kg volt.

Egy aktív-kontrollos, non-inferioritási vizsgálatban, a metforminhoz kiegészítő kezelésként adott dapagliflozin a glipizidhez viszonyítva az 52. héten egy statisztikailag szignifikáns, -4,65 kg-os testtömeg-csökkenést eredményezett ($p < 0,0001$, 3. táblázat), ami a 104. és a 208. hétre is fennmaradt (sorrendben -5,06 kg és -4,38 kg).

Egy 24 hetes, 182 cukorbeteggel folytatott vizsgálat, melyet a testszövetek kettős energiasztintú röntgen-abszorpciometriával (DXA) mért összetételének értékelésére végeztek, a metforminhoz adott 10 mg dapagliflozin esetén a placebo plusz metforminhoz képest csökkenést igazolt a testtömegben, valamint a test DXA-val mért zsírtömegében inkább, mint a támasztószövet- vagy folyadékvesztésben. A mágneses rezonancia vizsgálat egy alvizsgálatában a Forxiga plusz metformin-kezelés a viscerális zsírszövet mennyiségének számszerű csökkenését mutatta a placebo plusz metformin-kezeléshez képest.

Vérnyomás

Tizenhárom placebo-kontrollos vizsgálat egy előre meghatározott összesített analízisében, a 10 mg dapagliflozin-kezelés a vizsgálat megkezdésétől a 24. héten a szisztolés vérnyomás -3,7 Hgmm-es és a diasztolés vérnyomás -1,8 Hgmm-es változását eredményezte, szemben a vérnyomás placebo-csoportban észlelt -0,5 Hgmm-es szisztolés és -0,5 Hgmm-es diasztolés változásával. Hasonló csökkenéseket figyeltek meg a 104. hétig.

Két 12 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatban 1062, nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetesben és (az egyik vizsgálatban ACE-I vagy ARB szerrel, a másik vizsgálatban pedig ACE-I vagy ARB, és egy további antihipertenzív szerrel végzett stabil kezelés ellenére) hypertóniában szenvedő beteget kezeltek 10 mg dapagliflozinnal vagy placebóval. A 12. hétre a 10 mg dapagliflozin és a szokásos antidiabetikus kezelés mindkét vizsgálatban a HbA_{1c} szintjének javulását eredményezte, és átlagosan 3,1 Hgmm-rel, illetve 4,3 Hgmm-rel csökkentette a placebóval korrigált szisztolés vérnyomást.

Cardiovascularis biztonságosság

A klinikai programban elvégezték a cardiovascularis események meta-analízisét. A klinikai programban a vizsgálat megkezdésekor a betegek 34,4%-ának az anamnesisében volt cardiovascularis megbetegedés (a hypertónián kívül), és 67,9%-ának volt hypertóniája. A cardiovascularis epizódokat egy független bíráló bizottság bírálta el. Az elsődleges végpont az alábbi kimenetek valamelyikének első megjelenéséig eltelt idő volt: cardiovascularis eredetű halál, stroke, myocardialis infarctus (MI) vagy instabil angina miatti hospitalizáció. Az elsődleges epizódok 1,62%

per betegév arányban fordultak elő a dapagliflozinnal kezelt betegeknel, és 2,06% per betegév arányban a komparátorral kezelt betegeknel. A dapagliflozint a komparátorral összehasonlító relatív hazard 0,79 volt (95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,58, 1,07), ami azt jelzi, hogy ebben az analízisben a Forxiga a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknel nem járt a cardiovascularis kockázat emelkedésével. Cardiovascularis eredetű halálozást, MI-t és stroke-ot észleltek, ezek relatív hazardja 0,77 volt (95%-os CI: 0,54, 1,10).

Beszűkült veseműködésű betegek

Közepesen beszűkült veseműködés (eGFR $\geq 30 - < 60$ ml/perc/1,73 m²)

A dapagliflozin hatásosságát külön is vizsgálták egy közepesen beszűkült veseműködésű diabeteses betegeknek fenntartott vizsgálatban (252 beteg, akinek az átlagos eGFR-je 45 ml/perc/1,73 m²). A 24. héten a HbA1c-ben a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett átlagos változás sorrendben -0,44% volt a 10 mg dapagliflozin és -0,33% volt a placebo esetén.

Betegek, akiknek a kiindulási HbA1c-je $\geq 9\%$

Azoknak a betegeknek egy előre meghatározott analízisében, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HbA1c-érték $\geq 9,0\%$ volt, a monoterápiában adott 10 mg dapagliflozin-kezelés a 24. héten a HbA1c-érték statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte (a vizsgálat megkezdésétől számított korrigált átlagos változás: a 10 mg dapagliflozin esetén -2,04%, és a placebo esetén 0,19%), és a metforminhoz kiegészítésként adott kezelés esetén (a vizsgálat megkezdésétől számított korrigált átlagos változás: a dapagliflozin esetén -1,32%, és a placebo esetén -0,53%).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció egy vagy több alcsoportjánál halasztást engedélyez a dapagliflozin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a 2-es típusú diabetes kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően a dapagliflozin gyorsan és jól felszívódott. A dapagliflozin maximális plazmakoncentrációi (C_{max}) az éhomi alkalmazást követően rendszerint 2 órán belül kialakultak. A dapagliflozin napi egyszeri 10 mg-os dózisa után a dapagliflozin geometriai átlag steady-state C_{max}- és AUC_τ-értékei sorrendben 158 ng/ml és 628 ng óra/ml volt. Egy 10 mg-os dózis alkalmazása után a dapagliflozin abszolút orális biohasznosulása 78%. Nagy zsírtartalmú étel adása a dapagliflozin C_{max}-át legfeljebb 50%-kal csökkentette, és a T_{max}-át megközelítőleg 1 órával megnyújtotta, de az éhomi állapothoz képest nem változtatta meg az AUC-t. Ezeket a változásokat nem tartják klinikailag jelentősnek. Ezért a Forxiga adható étellel vagy anélkül is.

Eloszlás

A dapagliflozin megközelítőleg 91%-a kötődik a fehérjékhez. A fehérjekötődés nem változott a különböző kórállapotokban (pl. beszűkült vese- vagy májműködés). A dapagliflozin átlagos steady-state megoszlási térfogata 118 liter volt.

Biotranszformáció

A dapagliflozin nagymértékben metabolizálódik, elsősorban dapagliflozin-3-O-glükuroniddá, ami egy inaktív metabolit. Sem a dapagliflozin-3-O-glükuronid, sem más metabolitok nem járulnak hozzá a glükózzsint-csökkentő hatáshoz. A dapagliflozin-3-O-glükuronid kialakulását az UGT1A9 mediálja, ez az enzim jelen van a májban és a vesékben is, és embernél a CYP-mediálta metabolizmus csak jelentéktelen kiürülési útvonal volt.

Elimináció

A dapagliflozin átlagos terminális felezési ideje (t_{1/2}) a plazmában 12,9 óra volt egészséges alanyoknál a dapagliflozin egyszeri 10 mg-os per os dózisát követően. Az intravénásan adott dapagliflozin átlagos teljes szisztémás clearance-e 207 ml/perc volt. A dapagliflozin és annak metabolitjai elsősorban a vizeletbe történő excretión keresztül eliminálódnak, amelyben kevesebb mint 2% a változatlan formájú dapagliflozin. Egy 50 mg-os [¹⁴C]-dapagliflozin dózis alkalmazása után 96% volt

visszanyerhető, 75% a vizeletből és 21% a székletből. A székletben a dózis megközelítőleg 15%-a volt az anyavegyület.

Linearitás

A dapagliflozin-expozíció a 0,1 – 500 mg-os dózistartományban a dapagliflozin dózis növekedésének mértékével arányosan nőtt, és a farmakokinetikája a legfeljebb 24 hétig tartó, ismételt naponkénti adagolás mellett az idő múlásával nem változott.

Speciális populációk

Beszűkült veseműködés

Dinamikus egyensúlyi állapotban (naponta egyszer 20 mg dapagliflozin 7 napig) a 2-es típusú diabetes mellitusban és enyhe, közepesen vagy súlyos mértékben beszűkült veseműködésű (iohexol plazma-clearance-szel meghatározva) betegeknél a dapagliflozin átlagos szisztémás expozíciója sorrendben 32%-kal, 60%-kal és 87%-kal volt magasabb, mint az egészséges veseműködésű, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. A 24 órás vizelettel történő steady-state glükóz-excretio nagymértékben függött a veseműködéstől, és a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, egészséges veseműködésű, vagy enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél sorrendben 85, 52, 18 és 11 g glükóz választódott ki naponta. A haemodialysis dapagliflozin-expozícióra gyakorolt hatása nem ismert.

Beszűkült májműködés

Az enyhe vagy közepesen súlyos mértékben (Child-Pugh A és B stádium) beszűkült májműködésű betegeknél a dapagliflozin átlagos C_{max} és AUC-értéke sorrendben legfeljebb 12%-kal és 36%-kal volt magasabb, mint az egészséges, megfelelően párosított kontroll alanyoknál. Ezeket a különbségeket nem tartották klinikailag jelentősnek. A súlyosan beszűkült májműködésű (Child-Pugh C stádiumú) betegeknél a dapagliflozin átlagos C_{max} és AUC-értéke sorrendben 40%-kal és 67%-kal volt magasabb, mint az egészséges, megfelelően párosított kontroll alanyoknál.

Idősek (≥ 65 év)

Csak az életkor alapján a legfeljebb 70 éves betegeknél nincs klinikailag jelentős expozíció-növekedés. Ugyanakkor a veseműködés életkorfüggő csökkenése miatt az expozíció növekedése várható. Nincs elegendő adat ahhoz, hogy a 70 évnél idősebb betegek expozícióját illetően következtetést lehessen levonni.

Gyermekek

Gyermekpopulációban a farmakokinetikát nem vizsgálták.

Nem

A becslések szerint nőknél az átlagos dapagliflozin-AUC_{ss} megközelítőleg 22%-kal magasabb volt, mint férfiaknál.

Rassz

Nem volt klinikailag jelentős különbség a szisztémás expozícióban a fehér, a fekete bőrű vagy az ázsiai rasszok között.

Testtömeg

A testtömeg növekedésével párhuzamosan a dapagliflozin-expozíció csökkenését észlelték. Ennek következtében az alacsonyabb testtömegű betegeknél valamelyest magasabb lehet az expozíció, és a magasabb testtömegű betegeknél valamelyest alacsonyabb lehet az expozíció. Ugyanakkor az expozícióban mutatkozó különbségeket nem tartották klinikailag jelentősnek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény emberen való alkalmazásakor különös veszély nem várható.

A dapagliflozin a kétéves karcinogenitási vizsgálatokban egyetlen vizsgált dózisban sem indukált tumorokat, sem egereknél, sem patkányoknál.

Reproduktív és fejlődési toxicitás

A dapagliflozin elválasztott fiatal patkányoknak történő közvetlen adása, valamint a késői vemhesség (a humán terhesség második és harmadik trimeszterének megfelelő időszak, az emberi vesék érése) és szoptatás alatti indirekt alkalmazása mind az utódok vesemedencéi és renális tubulusai kitágulásának megnövekedett incidenciájával és/vagy annak súlyosbodásával járt.

Egy fiatalkori toxicitási vizsgálatban, ahol a dapagliflozint a posztnatális 21. naptól a posztnatális 90. napig közvetlenül adagolták fiatal patkányoknak, minden dózisszinten a vesemedencék és renális tubulusok dilatációjáról számoltak be. A kölyköknél vizsgált legalacsonyabb expozíciós dózis a maximális javasolt humán dózis ≥ 15 -szöröse volt. Ezek az eltérések minden dózis mellett a vesék tömegének és a vesék makroszkóposan megfigyelhető méretének dóziszfüggő megnövekedésével jártak. A megközelítőleg 1 hónapos regenerációs időszak alatt a vesemedencék és a renális tubulusok fiatal állatoknál észlelt dilatációja nem fejlődött vissza teljesen.

A pre- és posztnatális fejlődés egy önálló vizsgálatában a vemhes patkányoknak a gesztáció 6. napjától a 21. posztnatális napig adták a szert, és a kölyköket *in utero*, valamint a szoptatáson keresztül indirekt expozíciónak tették ki. (A kölykök anyatejjel történő dapagliflozin-expozíciójának értékelésére egy kiegészítő vizsgálatot végeztek.) A kezelt anyaállatok felnőtt utódainál a vesemedence-tágulat megnövekedett előfordulási gyakoriságát vagy súlyosabb formáját észlelték, jöllehet, csak a legmagasabb vizsgált dózis mellett (az ehhez társuló dapagliflozin-expozíció az anyánál 1415-ször és az utódoknál 137-szer magasabb, mint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékek). Egy kiegészítő fejlődési toxicitási vizsgálat csak a kölykök testtömegének dóziszfüggő csökkenésére korlátozódott, amit csak a napi ≥ 15 mg/kg-os dózis mellett észleltek (az ehhez társuló expozíció az utódoknál ≥ 29 -szer magasabb, mint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékek). Az anyai toxicitás csak a legmagasabb vizsgált dózis mellett volt nyilvánvaló, és csak a testtömeg és a táplálékfogyasztás átmeneti csökkenésére korlátozódott. A fejlődési toxicitásra vonatkozó, észlelhető mellékhatást még nem okozó szint (no observed adverse effect level – NOAEL), a legalacsonyabb vizsgált dózis, többszörös anyai szisztémás expozícióval járt, ami megközelítőleg 19-szer magasabb, mint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékek.

Egy patkányokkal és nyulakkal végzett kiegészítő embrio-foetális fejlődési vizsgálatban a dapagliflozint az egyes fajok organogenesisének legfontosabb periódusait lefedő időszakokban alkalmazták. Nyulaknál egyik vizsgált dózis mellett sem észleltek sem anyai, sem fejlődési toxicitást. A legmagasabb vizsgált dózis többszörös szisztémás expozícióval járt, ami megközelítőleg 1191-szer magasabb, mint a maximális javasolt humán dózis. Patkányoknál a dapagliflozin a maximális javasolt humán dózis akár 1441-szeresét elérő expozícióban nem okozott sem embriolethalitást, és nem volt teratogén sem.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz (E460i)

Vízmentes laktóz

Kroszpovidon (E1202)

Szilícium-dioxid (E551)

Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Polivinil-alkohol (E1203)

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3350

Talkum (E553b)
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alu/Alu buborékcsoomagolás.

Kiszerelés: 14, 28 és 98 filmtabletta nem perforált, naptáros buborékcsoomagolásban.

Kiszerelés: 30 × 1 és 90 × 1 filmtabletta adagonként perforált buborékcsoomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Forxiga 5 mg filmtabletta

EU/1/12/795/001 14 filmtabletta

EU/1/12/795/002 28 filmtabletta

EU/1/12/795/003 98 filmtabletta

EU/1/12/795/004 30 × 1 (adagonként perforált) filmtabletta

EU/1/12/795/005 90 × 1 (adagonként perforált) filmtabletta

Forxiga 10 mg filmtabletta

EU/1/12/795/006 14 filmtabletta

EU/1/12/795/007 28 filmtabletta

EU/1/12/795/008 98 filmtabletta

EU/1/12/795/009 30 × 1 (adagonként perforált) filmtabletta

EU/1/12/795/010 90 × 1 (adagonként perforált) filmtabletta

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2012. november 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Németország

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Nagy-Britannia

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ 5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Forxiga 5 mg filmtabletta
dapagliflozin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 × 1 filmtabletta
90 × 1 filmtabletta
98 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/795/001 14 filmtabletta
EU/1/12/795/002 28 filmtabletta
EU/1/12/795/003 98 filmtabletta
EU/1/12/795/004 30 x 1 (adagonként perforált) filmtabletta
EU/1/12/795/005 90 x 1 (adagonként perforált) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Forxiga 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ 10 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Forxiga 10 mg filmtabletta
dapagliflozin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg dapagliflozinnek megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 × 1 filmtabletta
90 × 1 filmtabletta
98 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/795/006 14 filmtabletta
EU/1/12/795/007 28 filmtabletta
EU/1/12/795/008 98 filmtabletta
EU/1/12/795/009 30 x 1 (adagonként perforált) filmtabletta
EU/1/12/795/010 90 x 1 (adagonként perforált) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Forxiga 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS 5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Forxiga 5 mg tabletta
dapagliflozin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS 10 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Forxiga 10 mg tableta
dapagliflozin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

NEM PERFORÁLT, NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS 5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Forxiga 5 mg tableta
dapagliflozin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hétfő Kedd Szerda Csütörtök Péntek Szombat Vasárnap

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

NEM PERFORÁLT, NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS 10 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Forxiga 10 mg tableta
dapagliflozin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hétfő Kedd Szerda Csütörtök Péntek Szombat Vasárnap

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Forxiga 5 mg filmtabletta Forxiga 10 mg filmtabletta dapagliflozin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Forxiga és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Forxiga szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Forxiga-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Forxiga-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Forxiga és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Forxiga-ban lévő hatóanyag a dapagliflozin. Ez az úgynevezett orális antidiabetikumok, vagyis a szájon át szedhető vércukorszint-csökkentő gyógyszerek csoportjába tartozik.

- Ezek a cukorbetegségre szájon át szedett gyógyszerek.
- Úgy hatnak, hogy csökkentik a vérben lévő cukor (glükóz) mennyiségét.

A Forxiga-t a cukorbetegség „2-es típusú diabétesz mellitusz”-nak nevezett típusában alkalmazzák felnőtt betegeknél (18 éveseknél és idősebbeknél). A „2-es típusú diabétesz mellitusz” a cukorbetegségnek egy olyan fajtája, amely rendszerint idősebb korban kezdődik. Ha Önnek 2-es típusú diabétesz mellitusza van, akkor a hasnyálmirigye nem termel elegendő inzulint, vagy a szervezete nem képes az általa megfelelő mennyiségben termelt inzulint felhasználni. Ez magas vércukorszinthez vezet. A Forxiga úgy hat, hogy a vizeletén keresztül távolítja el a szervezetében lévő, felesleges mennyiségű cukrot.

- A Forxiga-t akkor alkalmazzák, ha a cukorbetegség nem tartható kézben az egyéb, diabéteszben alkalmazott gyógyszerekkel, diétával és testmozgással.
- Kezelőorvosa kérheti Önt, hogy a Forxiga-t önmagában szedje, ha érzékeny a metforminra, vagy, hogy más, a cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerrel együtt szedje. Ez lehet egy másik, szájon át szedett gyógyszer és/vagy injekcióban adott inzulin.

Fontos, hogy továbbra is betartsa a kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által adott, a diétára és a testmozgásra vonatkozó tanácsait.

2. Tudnivalók a Forxiga szedése előtt

Ne szedje a Forxiga-t:

- ha allergiás a dapagliflozinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Forxiga szedése előtt és alkalmazása során beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha „1-es típusú cukorbetegsége” van, ez a típus rendszerint fiatal korban kezdődik, és a szervezete egyáltalán nem termel inzulint.
- ha Ön gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, túlzott szomjúságot, gyors és mély légzést, zavartságot, szokatlan álmoságot vagy fáradtságot észlel, édeskés szagúvá vált a lehelete, édes vagy fémcsap ízt érez a szájában, vagy a vizeletének vagy a verejtékének szokásostól eltérő szaga van, azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat. Ezek a „diabéteszes ketoacidózis” tünetei lehetnek, egy olyan problémáé, ami a cukorbetegségben, a vizeletében vagy a vérében található „ketontestek” emelkedett szintje következtében alakulhat ki, amit vizsgálatokkal lehet kimutatni. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának kockázata megnövekedhet a tartós koplalás, a túlzott alkoholfogyasztás, a kiszáradás, az inzulinadag hirtelen csökkentése, illetve nagyobb műtéti beavatkozás vagy súlyos betegség miatti magasabb inzulinszükséglet következtében.
- ha vesebetegsége van – kezelőorvosa kérheti Öntől, hogy más gyógyszert szedjen.
- ha májbetegsége van – kezelőorvosa alacsonyabb kezdő adagot adhat.
- ha kórtörténetében súlyos szívbetegség szerepel vagy ha sztrókja volt.
- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek csökkentik a vérnyomását (vérnyomáscsökkentők, antihipertenzív gyógyszerek) vagy a kórtörténetében alacsony vérnyomás betegség szerepel (hipotenzió). További információkat alább, az Egyéb gyógyszerek és a Forxiga részben talál.
- ha nagyon magas a vércukorszintje, ami kiszáradáshoz vezethet (szervezete túl sok testnedvet veszít). A szervezetből történő folyadékvesztés (dehidráció) lehetséges jelei a 4. „Lehetséges mellékhatások” pont elején vannak felsorolva. A Forxiga szedésének elkezdése előtt mondja el kezelőorvosának, ha ezeknek a tüneteknek bármelyike fennáll Önnél.
- ha hányingere van vagy alakul ki, hány vagy láza van, vagy ha nem képes enni vagy inni. Ezek az állapotok kiszáradást okozhatnak. Kezelőorvosa a kiszáradás megelőzése érdekében arra kérheti Önt, hogy hagyja abba a Forxiga szedését, amíg állapota nem rendeződik.
- ha gyakran van húgyúti fertőzése.
- ha Ön 75 éves vagy idősebb, nem szabad elkezdenie a Forxiga szedését.
- ha cukorbetegsége egy „pioglitazont” tartalmazó másik gyógyszert szed, akkor nem szabad elkezdenie a Forxiga szedését.
- ha vérében a vörösvértestek száma megnövekedett, ami vizsgálatok során látható.

Minden cukorbeteg számára fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze lábait, és kövesse a gondozását végző egészségügyi szakember lábápolásra vonatkozó tanácsait.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), akkor a Forxiga szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Veseműködés

A gyógyszer szedése előtt és az alatt ellenőrizni kell a veséit.

Vizelet glükóz

A Forxiga hatása miatt a gyógyszer szedésének ideje alatt a vizelet cukor vizsgálatának eredménye pozitív lesz.

Gyermekek és serdülők

A Forxiga nem javasolt 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők számára, mert ilyen betegek esetén nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Forxiga

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy elmondja kezelőorvosának:

- ha olyan gyógyszert szed, ami kiüríti a vizet a szervezetéből (vízhajtó). Lehet, hogy kezelőorvosa arra kéri, hagyja abba a Forxiga szedését. A szervezetből történő túl sok folyadék elvesztésének lehetséges jelei a 4. pont „Lehetséges mellékhatások” elején vannak felsorolva.
- ha olyan más gyógyszerekkel is kezelik, amelyek csökkentik a vérben lévő cukor mennyiségét, mint például az inzulin vagy a „szulfonilurea” gyógyszerek. Lehet, hogy kezelőorvosa csökkenteni akarja ezeknek az egyéb gyógyszereknek az adagját, hogy megelőzze azt, hogy alacsony legyen a vércukorszintje (hipoglikémia).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ha teherbe esik, abba kell hagynia a gyógyszer szedését, mivel az a terhesség második és harmadik harmada alatt nem javasolt. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy mi a terhessége alatti vércukorszint beállítás legjobb módja.

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha szoptatni szeretne vagy ha szoptat. Ne alkalmazza a Forxiga-t, ha szoptat. Nem ismeretes, hogy ez a gyógyszer bejut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Forxiga nincs vagy csak elhanyagolható hatással van a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Ennek a gyógyszernek más gyógyszerekkel, úgynevezett szulfonilureákkal vagy inzulinnal történő együttes alkalmazása túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémia) okozhat, ami olyan tüneteket idézhet elő, mint a remegés, a verejtékezés, és a látásban bekövetkező változás, és befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha a Forxiga szedése alatt szédülést érez, ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen semmilyen szerszámot vagy gépet.

A Forxiga laktózt tartalmaz

A Forxiga laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Forxiga-t?

A Forxiga-t mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mennyit kell szednie?

- Az ajánlott adag minden nap egy 10 mg-os tablettá.
- Ha májbetegsége van, kezelőorvosa egy 5 mg-os kezdő adagot adhat.
- Kezelőorvosa azt a hatáserősséget fogja rendelni, amelyik megfelelő Önnek.

A gyógyszer szedése

- A tablettát egészben, egy fél pohár vízzel kell lenyelni.
- A tablettáját beveheti étellel vagy anélkül is.
- A tablettát a nap folyamán bármikor beveheti. Azonban próbálja meg minden nap ugyanabban az időben bevenni. Ez segít majd, hogy eszébe jusson bevenni azt.

Lehet, hogy kezelőorvosa más gyógyszerekkel együtt írja fel a Forxiga-t a vérben lévő cukor mennyiségének csökkentésére. Ezek lehetnek szájon át szedett gyógyszerek, vagy injekcióban adott

inzulin is. Ne felejtse, hogy ezeket az egyéb gyógyszereket a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Ez segít az egészsége szempontjából a legjobb eredményt elérni.

Diéta és testmozgás

A cukorbetegség kézbentartása érdekében továbbra is diétáznia és mozognia kell, még akkor is, ha ezt a gyógyszert szedi. Ezért fontos, hogy betartsa a kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által adott, a diétára és a testmozgásra vonatkozó tanácsokat. Különösen fontos, hogy ha diabéteszes súlycsökkentő étrendet tart, azt továbbra is tartsa be, amíg a Forxiga-t szedi.

Ha az előírtnál több Forxiga-t vett be

Ha az előírtnál több Forxiga tablettát vett be, azonnal beszéljen egy orvossal vagy menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer csomagolását.

Ha elfelejtette bevenni a Forxiga-t

Hogy mit kell tennie, ha elfelejt bevenni egy tablettát, az attól függ, hogy mennyi idő van még a következő adagig.

- Ha 12 óra vagy több van még a következő adagig, vegyen be egy adag Forxiga-t, amint eszébe jut. Majd a következő adagját a szokott időben vegye be.
- Ha kevesebb mint 12 óra van még a következő adagig, hagyja ki az elfelejtett adagot. Majd a következő adagját a szokott időben vegye be.
- Ne vegyen be kétszeres adag Forxiga-t a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Forxiga szedését

Ne hagyja abba úgy a Forxiga szedését, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával. Vércukorszintje megemelkedhet e nélkül a gyógyszer nélkül.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a Forxiga szedését, és mielőbb forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- túl sok folyadék elvesztése a szervezetből (kiszáradás, dehidráció), nem gyakran észlelhető.

A dehidráció jelei a következők:

- nagyon száraz vagy összeragadó száj, kifejezett szomjúságérzés,
- nagyfokú álmoság vagy fáradtság,
- kevés vizelet ürítése vagy egyáltalán nincs vizeletürítés,
- gyors szívverés.

- húgyúti fertőzés, gyakran észlelhető.

A súlyos húgyúti fertőzés jelei a következők:

- láz és/vagy hidegrázás,
- vizeletürítés közben jelentkező égő érzés,
- hát- vagy derékfájás.

Bár nem gyakori, ha vért lát a vizeletében, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

• diabéteszes ketoacidózis ritkán fordul elő (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet). A diabéteszes ketoacidózis tünetei a következők (szintén lásd 2 pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”):

- vizeletében vagy vérében magasabb a „ketontestek” szintje,
- gyors fogyás,
- hányinger, hányás,
- hasi fájdalom,
- túlzott szomjúság,
- gyors és mély légzés,
- zavartság,
- szokatlan álmoság vagy fáradtság,
- édeskés szagú lehelet, édes vagy fémcsípő szájíz, vagy a vizelet vagy a verejték szokásostól eltérő szaga.

A tünetek a vércukorszinttől függetlenül alakulnak ki. Kezelőorvosa úgy határozhat, hogy átmenetileg vagy tartósan leállítja a Forxiga-kezelést.

Mielőbb forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- alacsony vércukorszint (hipoglikémia), amikor ezt a gyógyszert szulfonilureával vagy inzulinnal együtt alkalmazza.

Az alacsony vércukorszint jelei a következők:

- remegés, verejtékezés, kifejezett nyugtalanságérzés, gyors szívverés,
- éhségérzet, fejfájás, a látásban bekövetkező változás,
- a hangulat megváltozása vagy zavartság.

Kezelőorvosa elmondja Önnek, miként kezelje az alacsony vércukorszintet, és mit tegyen, ha a fenti jelek bármelyikét észleli.

A Forxiga szedésekor jelentkező egyéb mellékhatások:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a húmvessző vagy a hüvely fertőzése (hüvelygomba) (a tünetek között irritáció, viszketés, illetve szokatlan váladékozás vagy szag szerepelhet),
- hátfájás,
- a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet ürítése vagy gyakoribb vizeletürítés,
- a vér koleszterin- vagy zsírszintjének a megváltozása (vérvizsgálatok jelzik),
- a vörösvértestek mennyiségének megváltozása a vérében (vérvizsgálatok jelzik),
- szédülés.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- szomjúság,
- székrekedés,
- éjszakai felébredés, mert vizelnie kell,
- szájszárazság,
- nem szándékos testtömegcsökkenés,
- a laboratóriumi vérvizsgálatok eredményeinek megváltozása (pl. kreatinin- vagy karbamidszint),
- a veseműködés csökkenése.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön

is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Forxiga-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A buboréksomagoláson vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP és Felhasználható:) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Forxiga?

- A készítmény hatóanyaga a dapagliflozin.
Minden Forxiga 5 mg filmtabletta (tabletta) 5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidráttal tartalmaz.
Minden Forxiga 10 mg filmtabletta (tabletta) 10 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidráttal tartalmaz.

- Egyéb összetevők:
 - tabletták mag: mikrokristályos cellulóz (E460i), vízmentes laktóz (lásd 2. pont „A Forxiga laktózt tartalmaz”), kroszpovidon (E1202), szilícium-dioxid (E551), magnézium-sztearát (E470b).
 - filmbevonat: polivinil-alkohol (E1203), titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum (E553b), sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Forxiga külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Forxiga 5 mg filmtabletta sárga és kerek, 0,7 cm-es átmérővel. Az egyik oldalán „5”, a másik oldalán „1427” jelzés van.
- A Forxiga 10 mg filmtabletta sárga és rombusz alakú, megközelítőleg 1,1 × 0,8 cm-es átlóval. Az egyik oldalán „10”, a másik oldalán „1428” jelzés van.

A Forxiga 5 mg tabletták és a Forxiga 10 mg tabletták 14, 28 és 98 filmtablettát tartalmazó, nem perforált, naptáros buboréksomagolást, valamint 30 × 1 és 90 × 1 filmtablettát adagonként perforált buboréksomagolást tartalmazó alumínium buboréksomagolás kiszerezésben kapható.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Németország

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Nagy-Britannia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ/HH

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

IV. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT2) inhibitorokat 2-es típusú cukorbetegknél alkalmazzák diéta és testmozgás mellett önmagukban vagy egyéb diabétesz gyógyszerekkel kombinálva.

2016 márciusában a kanagliflozin forgalomba hozatali engedély jogosultja arról értesítette az Európai Gyógyszerügynökséget, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által szponzorált, folyamatban lévő, a kardiovaszkuláris eseményekkel kapcsolatos, CANVAS elnevezésű vizsgálatban a placebóhoz képest a kanagliflozinnal kezelt alanyoknál az alsó végtagi amputációk száma hozzávetőleg megkétszereződött. Ezenfelül a vesével kapcsolatosan folyamatban lévő, a CANVAS-hoz hasonló populációt tanulmányozó CANVAS-R vizsgálat elemzése számbeli kiegyensúlyozatlanságot mutatott az amputációs eseményeket illetően.

Az Európai Gyógyszerügynökség által kapott információkon felül a CANVAS és CANVAS-R vizsgálatok független adatfigyelő bizottsága (IDMC), amely hozzáfér valamennyi, a titkosítás alól feloldott, kardiovaszkuláris kimeneteli és biztonságossági adathoz, azt javasolta, hogy folytassák a vizsgálatot, tegyenek intézkedéseket a lehetséges kockázat minimalizálása érdekében, és megfelelően tájékoztassák a résztvevőket erről a kockázatról.

Az Európai Bizottság 2016. április 15-én a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást kezdeményezett; felkérték a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a kanagliflozin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profiljára kifejtett hatást, hogy vizsgálja meg, hogy ez egy osztály probléma-e, és 2017. március 31-ig fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszték vagy visszavonják-e, valamint szükség van-e időszakos intézkedésekre az ilyen gyógyszerek biztonságos és hatékony alkalmazásának biztosítása érdekében.

2016. május 2-án az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatást (DHPC) adtak ki az egészségügyi szakemberek részére, miszerint egy kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatban az alsó végtagi (főként lábujj) amputációk előfordulási gyakorisága kétszer magasabb volt; ezenfelül hangsúlyozták a betegek felvilágosításának szükségességét a rutin megelőző lábápolás fontosságáról. A tájékoztatásban arra is megkérték az egészségügyi szakembereket, hogy mérlegeljék a kezelés felfüggesztését azoknál a betegeknél, akiknél amputációt megelőző események alakulnak ki.

Továbbá a PRAC úgy vélte, hogy az osztályhatás nem zárható ki, mivel valamennyi SGLT2 inhibitor hatásmechanizmusa azonos, az amputáció kockázatának növekedéséhez vezető, lehetséges mechanizmus nem ismert, valamint jelenleg nem azonosítható a háttérben olyan ok, amely kizárólag a kanagliflozin tartalmú gyógyszerekre lenne specifikus. Ennek következtében az Európai Bizottság 2016. július 6-án a jelen eljárás kiterjesztését kérte az SGLT2 inhibitorok osztályába tartozó, valamennyi engedélyezett készítményre.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

Az összes rendelkezésre álló adat mérlegelését követően a PRAC azon a véleményen volt, hogy a CANVAS és a CANVAS-R vizsgálatokban előforduló amputációkra vonatkozó, egyre több adat megerősíti a fokozott amputációs kockázatot a kanagliflozin alkalmazásával kapcsolatosan; nem valószínű, hogy az amputációs kockázatban a placebóhoz képest a kanagliflozin kapcsán megfigyelt különbség véletlen egybeesés lenne. A PRAC továbbá úgy vélte, hogy a dapagliflozin és empagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében az amputációs eseményekre vonatkozóan a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal utáni felügyeletből származó adatok nem álltak

rendelkezésre ugyanolyan mértékben, mint a kanagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében, vagy az adatgyűjtés bizonyos korlátokkal bírt.

A PRAC ezenfelül azon a véleményen volt, hogy az amputációs kockázatot illetően megfigyelt kiegyensúlyozatlanságok háttérében jelenleg nem azonosítható olyan ok, amely specifikusan a kanagliflozin tartalmú gyógyszerekhez, és nem az osztály többi készítményéhez lenne köthető. Az osztály minden tagjának azonos a hatásmódja, és nem létezik olyan igazolt háttérmechanizmus, amely a kanagliflozinra specifikus lenne. Ezért még nem világos az a hatásmechanizmus, amely lehetővé tenné annak megértését, hogy mely betegek vannak kockázatnak kitéve.

A PRAC megjegyezte, hogy eddig csupán a kanagliflozin esetében vált nyilvánvalóvá a fokozott amputációs kockázat, azonban a dapagliflozinnal még folyamatban van egy nagy méretű kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálat (DECLARE), és az amputációs eseményeket nem jegyezték fel szisztematikusan az empagliflozinnal végzett, már befejezett kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatban. Így jelenleg nem lehet megállapítani, hogy a fokozott amputációs kockázat osztályhatás-e vagy sem.

Ezért az összes benyújtott adat vizsgálatát követően, a fentiek tükrében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a fent felsorolt készítmények előny-kockázat profilja pozitív marad, azonban úgy vélte, hogy indokolt valamennyi, engedélyezett SGLT2 inhibitor terméktájékoztatójának módosítása, az alsó végtagi amputációk kockázatáról szóló információk beillesztésével, valamint további farmakovigilanciái tevékenységek, amelyeknek szerepelniük kell a kockázatkezelési tervben. A CANVAS és CANVAS-R vizsgálatokat 2017-ben, a CREDENCE és DECLARE vizsgálatokat pedig 2020-ban tervezik befejezni. Ezen vizsgálatok végleges elemzése a titkosítás feloldását követően további információkkal szolgál az SGLT2 inhibitorok előnyeiről és kockázatairól, különösen az alsó végtagi amputációk kockázatáról.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított eljárást az A. mellékletben felsorolt készítmények vonatkozásában.
- A PRAC áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott, a 2-es típusú cukorbetegség miatt SGLT2 inhibitor tartalmú gyógyszerekkel kezelt betegeknél az alsó végtagi amputáció kockázatával kapcsolatos adatok összességét.
- A PRAC úgy vélte, hogy a CANVAS és CANVAS-R vizsgálatokból az amputációra vonatkozóan rendelkezésre álló adatok megerősítik, hogy a kanagliflozin kezelés hozzájárulhat az alsó végtagi (főként lábujj) amputációk fokozott kockázatához.
- A PRAC továbbá azon a véleményen volt, hogy a hatásmechanizmus, amely lehetővé tenné annak megértését, hogy mely betegek vannak kockázatnak kitéve, még nem világos.
- A PRAC azon a véleményen volt, hogy az amputációs kockázatot illetően megfigyelt kiegyensúlyozatlanságok háttérében jelenleg nem azonosítható olyan ok, amely specifikusan a kanagliflozin tartalmú gyógyszerekhez, és nem az osztály többi készítményéhez lenne köthető.
- A PRAC megállapította, hogy a dapagliflozin és empagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében az amputációs eseményekre vonatkozóan a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal utáni felügyeletből származó adatok nem álltak rendelkezésre ugyanolyan mértékben, mint a kanagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében, vagy az ilyen eseményekre vonatkozó adatgyűjtés bizonyos korlátokkal bírt.

- A PRAC ezért úgy ítélte meg, hogy a kockázat egy potenciális osztályhatás lehet.
- Mivel az eseményekhez potenciálisan hozzájáruló, általános amputációs kockázati tényezőkön felül nem lehetett specifikus kockázati tényezőket azonosítani, a PRAC azt javasolta, hogy az amputáció megelőzése céljából általános tanácsként fel kell hívni a betegek figyelmét a rutin megelőző lábápolásra és a megfelelő hidráltság fenntartására.
- A PRAC ezért azon a véleményen volt, hogy az alsó végtagi amputáció kockázatát valamennyi, az A mellékletben felsorolt készítmény terméktájékoztatójába bele kell foglalni egy figyelmeztetéssel együtt, amely hangsúlyozza az egészségügyi szakemberek és a betegek számára a rutin megelőző lábápolás fontosságát. A kanagliflozinra vonatkozó figyelmeztetés azt az információt is tartalmazza, hogy az amputációt megelőző események jelentkezése esetén mérlegelhető a kezelés felfüggesztése. A kanagliflozin esetében az alsó végtagi (főként lábujj) amputációkat gyógyszer-mellékhatásként is beillesztették a terméktájékoztatóba.
- A PRAC továbbá úgy vélte, hogy további információkat kell gyűjteni az amputációs eseményekről a klinikai vizsgálatokban megfelelő esettanulmány formanyomtatványokkal, a forgalomba hozatal utáni eseteknél utánkövető kérdőívekkel, az amputációt megelőző eseményekre vonatkozóan gyakori MedDRA preferált kifejezés listák alkalmazásával, valamint nagy méretű vizsgálatok, köztük kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatok, megfelelő metaanalízisei révén. Minden kockázatkezelési tervet ennek megfelelően kell frissíteni, amelyhez a megfelelő módosítást az Európai Bizottság határozatát követő egy hónapon belül kell benyújtani.

Ennek eredményeképpen a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az A mellékletben felsorolt, SGLT2 inhibitor tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai, valamint a kockázatkezelési terve foglalandó, további farmakovigilanciái tevékenységek mellett.

Ezért a PRAC azt javasolta, hogy a fent felsorolt, és az A. mellékletben megtalálható gyógyszerek esetében a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítása indokolt, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató releváns részeit a PRAC ajánlásának III. melléklete tartalmazza.

CHMP vélemény

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

Átfogó következtetés

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy az Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance és Synjardy előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratoknak a fentiekben leírtak szerinti módosítása mellett.

A CHMP ezért az Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance és Synjardy forgalomba hozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.