

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Forxiga 5 mg plėvele dengtos tabletės
Forxiga 10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Forxiga 5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra dapagliflozino propanediolo monohidrato kiekis, atitinkantis 5 mg dapagliflozino (dapagliflozinum).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje tabletėje yra 25 mg bevandenės laktozės.

Forxiga 10 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra dapagliflozino propanediolo monohidrato kiekis, atitinkantis 10 mg dapagliflozino (dapagliflozinum).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletė (tabletė).

Forxiga 5 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos abipus išgaubtos, 0,7 cm skersmens apvalios plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje yra įraiža „5“, kitoje – „1427“.

Forxiga 10 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos abipus išgaubtos, maždaug 1,1 x 0,8 cm įstrižainių rombo formos plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje yra įraiža „10“, kitoje – „1428“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Forxiga skiriama suaugusių 18 metų ir vyresnių pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, glikemijos kontrolei pagerinti.

Monoterapija

Kai vien dieta ir fizinis krūvis pacientams, kuriems gydymas metforminu laikomas netinkamu dėl netoleravimo, neužtikrina reikiamos glikemijos kontrolės.

Papildomas kombinuotas gydymas

Kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, kai pastarieji kartu su dieta ir fiziniu krūviu reikiamos glikemijos kontrolės neužtikrina (turimi duomenys apie įvairius derinius pateikiami 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Monoterapija ir papildomas kombinuotas gydymas

Rekomenduojama dapagliflozino dozė monoterapijai ir papildomam kombinuotam gydymui kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną – 10 mg 1 kartą per parą. Kai dapagliflozinas vartojamas kartu su insulinu arba jo sekreciją skatinančiu vaistiniu preparatu, pvz., sulfonilkarbamiidu, galima svarstyti tikslingumą sumažinti insulino ar jo sekreciją skatinančio vaistinio preparato dozę, kad būtų mažesnis hipoglikemijos pavojus (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Tam tikros populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Dapagliflozino veiksmingumas priklauso nuo inkstų funkcijos – jis būna mažesnis, kai inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai ir tikriausiai veiksmingumo nebūna, kai inkstų funkcija sutrikusi sunkiai. Dėl to pacientams, kurių inkstų funkcija vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi (kreatinino klirensas < 60 ml/min. arba apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min./1,73 m², žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius), Forxiga vartoti nerekomenduojama.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai, dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija

Jeigu kepenų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi sunkiai, rekomenduojama pradinė dozė yra 5 mg. Jeigu šią dozę pacientas gerai toleruoja, ją galima padidinti iki 10 mg (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Senyvi (65 metų ir vyresni) žmonės

Paprastai vien dėl amžiaus dozės koreguoti nerekomenduojama. Vis dėlto, reikia atsižvelgti į inkstų funkciją ir kraujo tūrio sumažėjimo riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl nedidelės vartojimo 75 metų ir vyresniems pacientams patirties jų pradėti gydyti dapaglifloziniu nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

Dapagliflozino saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų amžiaus dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Forxiga galima vartoti per burną 1 kartą per parą bet kuriuo paros metu valgant arba kitu laiku. Tabletes reikia nuryti nepažeistas.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Forxiga negalima vartoti 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams ar diabetinei ketoacidozei gydyti.

Vartojimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Dapagliflozino veiksmingumas priklauso nuo inkstų funkcijos – jis būna mažesnis, kai inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai ir tikriausiai veiksmingumo nebūna, kai inkstų funkcija sutrikusi sunkiai (žr. 4.2 skyrių). Asmenims, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi (kreatinino klirensas < 60 ml/min. arba apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min./1,73 m²), vartojant dapaglifloziną

nepageidaujamų reakcijų (padidėjusi kreatinino, fosforo ir parathormono koncentracija, hipotenzija) pasireiškė dažniau negu vartojant placebą. Pacientams, kurių inkstų funkcija vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi (kreatinino klirensas < 60 ml/min. arba apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min./1,73 m²), Forxiga vartoti nerekomenduojama. Forxiga poveikis netirtas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi sunkiai (kreatinino klirensas < 30 ml/min. arba apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis < 30 ml/min./1,73 m²), taip pat tokiems, kuriems yra galutinės stadijos inkstų nepakankamumas.

Inkstų funkciją rekomenduojama tirti tokiu laiku:

- prieš skiriant dapagliflozino ir paskui bent kartą per metus (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius);
- prieš kartu skiriant vaistinių preparatų, kurie gali susilpninti inkstų funkciją, ir periodiškai vėliau;
- jeigu inkstų funkcijos sutrikimas artėja prie vidutinio – bent 2-4 kartus per metus. Jei kreatinino klirensas tampa < 60 ml/min. arba apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis tampa < 60 ml/min./1,73 m², dapagliflozino vartojimą reikia nutraukti.

Vartojimas pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Klinikinių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, patirties yra nedaug. Kai kepenų funkcija sunkiai sutrikusi, dapagliflozino ekspozicija būna didesnė (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Vartojimas esant kraujo tūrio sumažėjimo, hipotenzijos ir (arba) elektrolitų pusiausvyros sutrikimu pavojui

Dėl savo veikimo mechanizmo dapagliflozinas sukelia diurezės padidėjimą, susijusį su nedideliu kraujospūdžio sumažėjimu (žr. 5.1 skyrių), kuris gali būti ryškesnis pacientams, kurių gliukozės koncentracija kraujyje yra labai didelė.

Vartojant kilpinius diuretikus (žr. 4.5 skyrių) arba sumažėjus kraujo tūriui (pvz., dėl ūminės virškinimo trakto ligos), dapagliflozinas nerekomenduojamas.

Jeigu dapagliflozino sukeltas kraujospūdžio sumažėjimas gali būti pavojingas (pvz., diagnozuota kardiovaskulinė liga, antihipertenzinių vaistinių preparatų vartojančiam pacientui yra buvusi hipotenzija, pacientas yra senyvas), reikia imtis atsargumo priemonių.

Jeigu dapaglifloziną vartojantis pacientas serga gretutine liga, dėl kurios gali sumažėti kraujo tūris, tai rekomenduojama kruopščiai stebėti skysčio tūrį (pvz., atlikti medicininę apžiūrą, matuoti kraujospūdį, daryti laboratorinius tyrimus, įskaitant hematokrito) ir elektrolitų koncentracijas. Sumažėjus skysčio tūriui rekomenduojama laikinai (kol jis bus sureguliuotas) nutraukti dapagliflozino vartojimą (žr. 4.8 skyrių).

Diabetinė ketoacidozė

SGLT2 inhibitorių, įskaitant dapaglifloziną, klinikinių tyrimų metu ir juos pateikus į rinką, užfiksuota retų diabetinės ketoacidozės (DKA) ir net mirties nuo jos atvejų. Kartais ši būklė pasireiškė netipiskai, o gliukozės koncentracija kraujyje buvo padidėjusi tik vidutiniškai (nesiekė 14 mmol/l, t.y. 250 mg/dl). Ar DKA rizika būna didesnė vartojant didesnes dapagliflozino dozes, nežinoma.

Į galimą DKA reikia atsižvelgti pasireiškus nespecifinių simptomų, pvz., pykinimui, vėmimui, anoreksijai, pilvo skausmui, dideliame troškuliui, pasunkėjus kvėpavimui, sutrikus orientacijai, atsiradus neįprastam nuovargiui ar mieguistumui. Tuomet reikia nedelsiant iširti, ar nėra ketoacidozės (kokia bebūtų gliukozės koncentracija kraujyje).

Įtarus arba nustatius DKA, reikia nedelsiant nutraukti dapagliflozino vartojimą.

Šio vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti hospitalizavus pacientą didelės apimties operacijai arba jam susirgus sunkia ūmine liga. Šiais abiem atvejais dapaglifloziną galima vėl vartoti tik tada, kai paciento sveikatos būklė stabilizuosis.

Prieš skiriant dapagliflozino, reikia įvertinti anamnezės faktorius, galinčius skatinti ketoacidozę.

DKA rizika gali būti didesnė, kai mažas beta ląstelių funkcijos rezervas (pvz., kai yra 2 tipo diabetas ir mažai C peptido, latentiniu autoimuniniu diabetu sergantiems suaugusiesiems bei sergant ar sirgus pankreatitu), sergant ligomis, dėl kurių ribojamas maisto kiekis arba pasireiškia sunki dehidracija, sumažinus insulino dozę arba padidėjus jo poreikiui dėl ūminės ligos, operacijos arba piktnaudžiavimo alkoholiu. Tokiems pacientams vartojant SGLT2 inhibitorių, būtinos atsargumo priemonės.

Jei buvo pasireiškusi DKA vartojant SGLT2 inhibitorių, vėl jų skirti nerekomenduojama, nebent nustatoma ir pašalinama kita jos priežastis.

Dapagliflozino saugumas ir veiksmingumas 1 diabetu sergantiems pacientams neištirti, todėl jiems šio vaistinio preparato vartoti negalima. Nedaug klinikinių tyrimų duomenų rodo, kad 1 tipo diabetu sergantiems pacientams, vartojantiems SGLT2 inhibitorių, dažnai pasireiškia DKA.

Šlapimo takų infekcijos

Bendra iki 24 savaičių trukmės stebėjimo duomenų analizė parodė dažnesnes šlapimo takų infekcijas vartojant 10 mg dapagliflozino negu vartojant placebo (žr. 4.8 skyrių). Pielonefritas diagnozuotas nedažnai, panašiu dažnumu kaip kontrolinėje grupėje. Gliukozės išskyrimas su šlapimu gali būti susijęs su padidėjusia šlapimo takų infekcijos rizika, todėl gydant pielonefritą ar urosepsį svarstyti laikino dapagliflozino vartojimo nutraukimo tikslingumas.

Senyvi (65 metų ir vyresni) žmonės

Senyvų pacientų inkstų funkcijos sutrikimo tikimybė yra didesnė, taip pat jie dažniau vartoja antihipertenzinių vaistinių preparatų (pvz., angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių, angiotenzino-II 1 tipo receptorių blokatorių), kurie gali sukelti inkstų funkcijos sutrikimą. Senyviems pacientams taikomos tokios pačios rekomendacijos dėl inkstų funkcijos kaip ir visiems kitiems (žr. 4.2, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Su inkstų funkcijos sutrikimu ar nepakankamumu susijusių nepageidaujamų reakcijų dapaglifloziną vartoję 65 metų ir vyresni asmenys patyrė dažniau negu vartoję placebo. Dažniausia su inkstų funkcija susijusi nepageidaujama reakcija buvo padidėjusi kreatinino koncentracija serume, dauguma jos atvejų – trumpalaikiai (žr. 4.8 skyrių).

Senyviems pacientams gali kilti didesnis kraujo tūrio sumažėjimo pavojus ir tikėtina, kad jie dažniau gydomi diuretikais. Dapaglifloziną vartojusiems 65 metų ir vyresniems asmenims su kraujo tūrio sumažėjimu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė dažniau (žr. 4.8 skyrių).

Dėl nedidelės vartojimo 75 metų ir vyresniems pacientams patirties jų pradėti gydyti dapagliflozinu nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Širdies nepakankamumas

Dapagliflozino vartojimo I-II klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu sergantiems pacientams patirties yra nedaug. Jo klinikinių tyrimų su III-IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu sergančiais pacientais patirties nėra.

Vartojimas kartu su pioglitazonu

Priežastinis ryšys tarp dapagliflozino vartojimo ir pūslės vėžio yra mažai tikėtinas (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius), tačiau atsargumo dėlei kartu su pioglitazonu dapagliflozino vartoti nerekomenduojama. Turimi epidemiologiniai pioglitazono duomenys rodo nežymų pūslės vėžio rizikos padidėjimą diabetu sergantiems pacientams, gydomiems pioglitazonu.

Padidėjęs hematokritas

Vartojant dapaglifloziną užfiksuota hematokrito padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių), todėl būtina imtis atsargumo priemonių, jeigu jis jau padidėjęs.

Kojų amputacijos

Tęsiamų ilgalaikių kito SGLT2 inhibitoriaus klinikinių tyrimų metu teko dažniau amputuoti kojas ar jų dalis, ypač pirštus. Ar toks poveikis yra būdingas visai šių vaistinių preparatų grupei, nėra žinoma. Šį vaistinių preparatų vartojančius pacientus (kaip ir visus kitus sergančius diabetu) svarbu konsultuoti dėl įprastinės profilaktinės pėdų priežiūros.

Netirti deriniai

Dapagliflozino vartojimas kartu su panašaus į gliukagoną pirmojo peptido (GLP-1, *angl. glucagon-like peptide 1*) analogais netirtas.

Laboratoriniai šlapimo tyrimai

Dėl Forxiga veikimo mechanizmo gliukozės mėginys šį vaistinių preparatų vartojančių pacientų šlapime būna teigiamas.

Laktozė

Šiose tabletėse yra bevandenės laktozės. Jų negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės-galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Diuretikai

Dapagliflozino ir tiazidinių bei kilpinių diuretikų diurezinis poveikis gali sumuotis, todėl gali padidėti dehidracijos ir hipotenzijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Insulinas ir jo sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai

Insulinas ir jo sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai, pvz., sulfonilkarbamidai, sukelia hipoglikemiją, todėl norint sumažinti jos riziką gali tekti sumažinti kartu su dapaglifloziniu vartojamo insulino ar jo sekreciją skatinančio vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Farmakokinetinė sąveika

Pagrindinis dapagliflozino metabolizmo būdas – konjugacija su glukuronidu, kurią katalizuoja UDF glukuronoziltransferazė 1A9 (UGT1A9).

In vitro atliktų tyrimų metu dapagliflozinas neslopino citochromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP2D6, CYP3A4 bei neindukavo CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4. Dėl to jis neturėtų įtakoti kartu vartojamų šių fermentų metabolizuojamų vaistinių preparatų metabolinio klirensa.

Kitų vaistinių preparatų poveikis dapagliflozinui

Atliktų sąveikos sveikų savanorių organizme tyrimų, kurių dauguma buvo vienkartinės dozės dizaino, duomenimis, metforminas, pioglitazonas, sitagliptinas, glimepiridas, voglibozė, hidrochlorotiazidas, bumetanidas, valsartanas ir simvastatinas įtakos dapagliflozino farmakokinetikai neturi.

Kartu vartojant rifampiciną, kuris aktyvina įvairius aktyvius nešiklius ir vaistų metabolizmo fermentus, nustatyta 22% sumažėjusi dapagliflozino sisteminė ekspozicija (AUC), tačiau klinikai reikšmingo poveikio gliukozės išskyrimui su šlapimu per 24 val. nepasireiškė. Dozės koreguoti nerekomenduojama. Taip pat nesitikima klinikai reikšmingo kitų induktorių (pvz., karbamazepino, fenitoino, fenobarbitalio) poveikio.

Kartu vartojant mefenamo rūgštį, kuri slopina UGT1A9, nustatyta 55% padidėjusi dapagliflozino sisteminė ekspozicija, tačiau klinikai reikšmingo poveikio gliukozės išskyrimui su šlapimu per 24 val. nepasireiškė. Dozės koreguoti nerekomenduojama.

Dapagliflozino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Atliktų sąveikos sveikų savanorių organizme tyrimų, kurių dauguma buvo vienkartinės dozės dizaino, metu dapagliflozinas neįtakojė metformino, pioglitazono, sitagliptino, glimepirido, hidrochlorotiazido,

bumetanido, valsartano, digoksino (P-gp substrato) ir varfarino (S-varfarino, CYP2C9 substrato) farmakokinetikos bei nekeitė koaguliaciją slopinančio varfarino poveikio (vertinant pagal tarptautinį normalizuotą santykį). Kartu pavartojus vieną 20 mg dapagliflozino dozę, CYP3A4 substrato simvastatino AUC padidėjo 19%, o simvastatino rūgšties AUC – 31%. Šis simvastatino ir simvastatino rūgšties ekspozicijos padidėjimas reikšmingu klinikai nelaikomas.

Kitos sąveikos

Rūkyimo, dietos, augalinių preparatų ir alkoholinių gėrimų vartojimo poveikis dapagliflozino farmakokinetikai netirtas.

1,5-anhidroglucitolio (1,5-AG) mėginio duomenų iškraipymas

1,5-AG mėginys glikemijos reguliacijai tirti nerekomenduojamas, nes jis neduoda patikimų duomenų, kai vartojama SGLT2 inhibitorių. Glikemijos reguliaciją reikia tirti kitais būdais.

Vaikų populiacija

Atlikti tik sąveikos suaugusiųjų organizme tyrimai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Dapagliflozino vartojimo nėščioms moterims duomenų nėra. Su žiurkėmis atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį besivystantiems inkstams laikotarpiu, atitinkančiu antrą ir trečią žmogaus nėštumo trimestrus (žr. 5.3 skyrių), todėl moterims antrą ir trečią nėštumo trimestrus dapagliflozino vartoti nerekomenduojama.

Nustačius nėštumą, dapagliflozino vartojimą reikia nutraukti.

Žindymas

Ar dapagliflozino ir (arba) jo metabolitų išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Turimi farmakodinamikos ir toksikologinių gyvūnų tyrimų duomenys rodo dapagliflozino ir (ar) jo metabolitų išskyrimą su pienu bei farmakologinio pobūdžio poveikius žindomiems jaunikliams (žr. 5.3 skyrių). Rizikos naujagimiams ar kūdikiams galimybės atmesti negalima. Žindymo laikotarpiu dapagliflozino vartoti negalima.

Vaisingumas

Dapagliflozino poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Jokia tirta dapagliflozino dozė žiurkių patinų ir patelių vaisingumo neveikė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Forxiga gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Dapaglifloziną kartu su sulfonilkarbamidų ar insulinu vartojančius pacientus reikia įspėti apie hipoglikemijos pavojų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Atlikta iš anksto numatyta 13 placebo kontroliuojamų tyrimų, kurių metu 2360 žmonių vartojo 10 mg dapagliflozino ir 2295 – placebo, duomenų bendra analizė.

Dažniausiai pranešta nepageidaujama reakcija buvo hipoglikemija, kuri priklausė nuo pagrindinio kiekvieno tyrimo metu taikyto gydymo. Lengvų hipoglikemijos epizodų dažnis įvairių gydymo grupių, įskaitant placebo, pacientams buvo panašus, išskyrus papildomo kombinuoto gydymo su sulfonilkarbamidų ir insulinu tyrimus. Vartojant derinius su sulfonilkarbamidų ir insulinu, hipoglikemija pasireiškė dažniau (žr. hipoglikemijos skyrių žemiau).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

Žemiau išvardytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu. Nė vienos jų ryšio su doze nenustatyta. Nepageidaujamos reakcijos žemiau sugrupuotos pagal dažnį ir organų sistemų klases. Atvejų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni $\geq 1/10$, dažni $\geq 1/100$ ir $< 1/10$, nedažni $\geq 1/1000$ ir $< 1/100$, reti $\geq 1/10000$ ir $< 1/1000$, labai reti $< 1/10000$, dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos placebo kontroliuojamų tyrimų metu ^a

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni *	Nedažni **	Reti
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>		Vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos ^{*,b,c} , šlapimo takų infekcija ^{*,b,d}	Grybelių infekcija**	
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Hipoglikemija (vartojant kartu su sulfonilkarbamide ar insulinu) ^b		Sumažėjęs kraujo tūris ^{b,c} , troškulys **	diabetinė ketoacidozė ⁱ
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		Galvos svaigimas		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>			Vidurių užkietėjimas **, sausa burna **	
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>		Nugaros skausmas *		
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>		Dizurija, poliurija *, ^f	Nokturija **, sutrikusi inkstų funkcija **, ^b	
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>			Vulvovaginalinis niežulys **, genitalijų niežulys **	
<i>Tyrimai</i>		Padidėjęs hematokritas ^g , sumažėjęs kreatinino inkstų klirensas ^b , dislipidemija ^h	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje **, ^b , padidėjusi šlapalo koncentracija kraujyje **, sumažėjęs svoris **	

^a Lentelėje pateikiami iki 24 savaičių trukmės (trumpalaikių) tyrimų duomenys nepriklausomai nuo neatidėliotinos pagalbos glikemijai koreguoti taikymo.

^b Papildoma informacija pateikiama atitinkamoje skyriaus dalyje žemiau.

^c Vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos apima, pvz., šiuos iš anksto numatytus pasirinktinius terminus: vulvovaginalinė grybelinė infekcija, makšties infekcija, balanitas, grybelinė genitalijų infekcija, vulvovaginalinė kandidozė, vulvovaginitas, kandidozinis balanitas, genitalijų kandidozė, genitalijų infekcija, vyrų genitalijų infekcijos, varpos infekcija, vulvitas, bakterinis vaginitas, vulvos pūlinys.

^d Šlapimo takų infekcija apima šiuos pirmiausiai pasirenkamus terminus, išvardytus pagal užprotokoluotą dažnį: šlapimo takų infekcija, cistitas, *Escherichia* sukelta šlapimo takų infekcija, lytinių ir šlapimo takų infekcija, pielonefritas, trigonitas, uretritas, inkstų infekcija ir prostatitas.

^e Kraujo tūrio sumažėjimas apima, pvz. šiuos iš anksto numatytus pasirinktinius terminus: dehidratacija, hipovolemija, hipotenzija.

^f Poliurija apima šiuos iš anksto numatytus pirmiausiai pasirenkamus terminus: polakiurija, poliurija, padidėjęs šlapimo išskyrimas.

^g Vidutinis hematokrito pokytis, palyginus su buvusiu iki tyrimo, vartojus 10 mg dapagliflozino buvo 2,30%, vartojus placebo – minus 0,33%. Hematokrito rodiklis > 55% užprotokoluotas 1,3% 10 mg dapagliflozino ir 0,4% placebo vartojusių žmonių.

^h Vidutinis procentinis pokytis, palyginus su rodikliais iki tyrimo, vartojus 10 mg dapagliflozino ir placebo, buvo: bendrojo cholesterolio – atitinkamai 2,5% ir 0,0%, DTL cholesterolio 6,0% ir 2,7%, MTL cholesterolio 2,9% ir -1,0%, trigliceridų -2,7% ir -0,7%.

ⁱ Žr. 4.4 skyrių.

* Pasireiškė $\geq 2\%$ žmonių $\geq 1\%$ (bent 3 žmonėmis) daugiau vartojant 10 mg dapagliflozino, negu vartojant placebo.

** Tyrėjo nuomone, galimai susiję, tikriausiai susiję arba susiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu. Pasireiškė $\geq 0,2\%$ žmonių ir $\geq 0,1\%$ (bent 3 žmonėmis) daugiau vartojant 10 mg dapagliflozino, negu vartojant placebo.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipoglikemija

Hipoglikemijos pasireiškimo dažnis priklausė nuo kitų vaistinių preparatų, vartotų kiekvieno tyrimo metu.

Per 102 dapagliflozino monoterapijos, papildomo kombinuoto gydymo su metforminu ir papildomo kombinuoto gydymo su sitagliptinu (kartu dar vartojant metformino arba jo nevartojant) gydymo savaites lengvų hipoglikemijos epizodų dažnis visų gydymo grupių, įskaitant placebo, pacientams buvo panašus (< 5%). Visų tyrimų metu sunkių hipoglikemijos reiškinių buvo nedažnai, jų dažnis dapagliflozino ir placebo grupių pacientams buvo panašus. Tiriant papildomą kombinuotą gydymą su sulfonilkarbamido ir insulino preparatais, hipoglikemija pasireiškė dažniau (žr. 4.5 skyrių).

Papildomo kombinuoto gydymo su glimepiridu tyrimo metu lengvų hipoglikemijos epizodų per 24 ir 48 savaites 10 mg dapagliflozino ir glimepirido derinio grupės pacientams pasireiškė dažniau (atitinkamai 6% ir 7,9%), negu placebo ir glimepirido derinio (atitinkamai 2,1% ir 2,1%).

Tyrimo insulino poveikiui papildyti metu stipriai išreikštos hipoglikemijos epizodų per 24 savaites patyrė 0,5%, o per 104 savaites – 1% 10 mg dapagliflozino ir insulino derinio grupės pacientų. Be to, per 24 ir 104 savaites tokių epizodų patyrė 0,5% placebo ir insulino derinį vartojusių pacientų. Lengvų hipoglikemijos epizodų per 24 savaites patyrė 40,3%, o per 104 savaites – 53,1% 10 mg dapagliflozino ir insulino derinio grupės pacientų; tokių pacientų placebo ir insulino derinio grupėje buvo atitinkamai 34,0% ir 41,6%.

Tyrimo metformino ir sulfonilkarbamido poveikiui papildyti, iki 24 savaičių stipriai išreikštos hipoglikemijos epizodų nepatirta. Lengvos hipoglikemijos epizodų patyrė 12,8 % pacientų, vartojusių dapagliflozino (10 mg), metformino ir sulfonilkarbamido, bei 3,7 % pacientų, vartojusių placebo, metformino ir sulfonilkarbamido.

Sumažėjęs skysčio tūris

Su sumažėjusiu skysčio tūriu susijusių reakcijų (dehidratacija, hipovolemija, hipotenzija ir kt.) pasireiškė 1,1% 10 mg dapagliflozino ir 0,7% placebo vartojusių asmenų. Sunkių reakcijų pasireiškė < 0,2% asmenų, jų dažnis 10 mg dapagliflozino ir placebo vartojusiems pacientams buvo panašus (žr. 4.4 skyrių).

Vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos

Vulvovaginitas, balanitas ir susijusių genitalijų infekcijų pasireiškė 5,5% 10 mg dapagliflozino ir 0,6% placebo vartojusių asmenų. Dauguma šių infekcijų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo, jas patyrusiems asmenims būdavo veiksmingas pradinis įprastinio gydymo kursas, dapagliflozino vartojimą dėl jų tekdamo nutraukti retai. Tokių infekcijų dažniau pasireiškė moterims (8,4% vartojant dapaglifloziną ir 1,2% vartojant placebo), infekcijos pasikartojimo tikimybė taip pat buvo didesnė anksčiau jomis sirgusiems asmenims.

Šlapimo takų infekcijos

Vartojant 10 mg dapagliflozino, šlapimo takų infekcijų pasireiškė dažniau negu vartojant placebo (jų dažnis buvo atitinkamai 4,7% ir 3,5%, žr. 4.4 skyrių). Dauguma šių infekcijų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo, jas patyrusiems asmenims būdavo veiksmingas pradinis įprastinio gydymo kursas,

dapagliflozino vartojimą dėl jų tekdavo nutraukti retai. Tokių infekcijų dažniau pasireiškė moterims, infekcijos pasikartojimo tikimybė taip pat buvo didesnė anksčiau jomis sirgusiems asmenims.

Kreatinino padaugėjimas

Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, susijusios su kreatinino padaugėjimu (pvz., sumažėjęs kreatinino inkstų klirensas, sutrikusi inkstų funkcija, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ir sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis) pasireiškėdavo grupėmis – tai užprotokoluota 3,2% 10 mg dapagliflozino ir 1,8% placebo vartojusių pacientų. Jų patyrė 1,3% 10 mg dapagliflozino ir 0,8% placebo vartojusių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali arba nesmarkiai sutrikusi (pradinis apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis ≥ 60 ml/min/1,73 m²). Šios reakcijos buvo dažnesnės (18,5% vartojusių 10 mg dapagliflozino ir 9,3% vartojusių placebo) pacientams, kurių pradinis apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis buvo nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min/1,73 m².

Tolesnis su inkstais susijusių nepageidaujamų reiškinių patyrusių pacientų vertinimas parodė, kad kreatinino kiekio pokytis daugumos jų serume, palyginus su pradiniu, buvo ne daugiau kaip 0,5 mg/dl. Kreatinino padaugėjimas nepertraukiamo gydymo metu dažniausiai būdavo trumpalaikis arba praeidavo jį nutraukus.

Parathormonas (PTH)

Pasitaikė nežymaus PTH koncentracijos serume padidėjimo atvejų (padidėjimas būdavo ryškesnis iki tol buvus didelei PTH koncentracijai). Normalią ar lengvai sutrikusią inkstų funkciją turinčių pacientų kaulų mineralų tankio matavimo duomenys kaulinio audinio netekimo per 2 gydymo metus neparodė.

Piktybiniai navikai

Klinikinių tyrimų metu bendras procentas pacientų, kuriems diagnozuotas piktybinis ar nepatikslingas navikas, dapagliflozino ir placebo ar lyginamojo gydymo grupėse buvo panašus (atitinkamai 1,50% ir 1,50%), kancerogeniškumo ar mutageniškumo signalų taip pat negauta tiriant gyvūnus (žr. 5.3 skyrių). Atsižvelgiant į navikų, atsiradusių skirtingose organų sistemose atvejus, vieniems navikams (pūslės, prostatos, krūties) su dapaglifloziniu susijusi santykinė rizika buvo didesnė už 1, o kitiems (pvz., kraujo ir limfos, kiaušidžių, šlapimo takų) - mažesnė už 1, t.y. šie duomenys nerodo bendros navikų rizikos, susijusios su dapaglifloziniu, padidėjimo. Rizikos padidėjimas ar sumažėjimas bet kurioje iš organų sistemų nebuvo statistiškai reikšmingas. Atsižvelgiant į su navikais susijusių radinių nebuvimą ikiklinikinių tyrimų metu ir trumpą latentinį periodą nuo pirmosios ekspozicijos vaistiniu preparatu iki naviko diagnozės nustatymo, manoma, kad priežastinis ryšys yra neįtikėtinas. Kadangi dėl atsargumo būtina atsižvelgti į krūties, pūslės ir prostatos navikų kiekybinį disbalansą, ši problema bus toliau tiriama poregistracinių tyrimų metu.

Tam tikros populiacijos

Senyvi (65 metų ir vyresni) žmonės

Su inkstų funkcijos sutrikimu ar nepakankamumu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė 7,7% dapagliflozino ir 3,8% placebo vartojusių 65 metų ir vyresnių asmenų (žr. 4.4 skyrių). Dažniausia su inkstų funkcija susijusi nepageidaujama reakcija buvo padidėjusi kreatinino koncentracija serume, dauguma jos atvejų – trumpalaikiai. Su skysčio tūrio sumažėjimu susijusių nepageidaujamų reakcijų (dažniausiai hipotenzija) pasireiškė 1,7% dapagliflozino ir 0,8% placebo vartojusių 65 metų ir vyresnių asmenų (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vienkartinės iki 500 mg dapagliflozino dozės per burną (pastaroji yra 50 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui) toksinio poveikio sveikiems asmenims nesukėlė. Su doze susijusį laikotarpį (pavartojus 500 mg dozę – bent 5 paras) šių asmenų šlapime buvo randama gliukozės, pranešimų apie

dehidrataciją, hipotenziją ar sutrikusią elektrolitų pusiausvyrą negauta, klinikai reikšmingo poveikio koreguotam QTc intervalui nebuvo. Hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip vartojant placebą. Klinikinių tyrimų metu sveikiems ir 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems asmenims vartojus vienkartinę iki 100 mg dozes (pastaroji yra 10 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui), hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo šiek tiek didesnis negu vartojant placebą ir ryšio su doze neturėjo. Nepageidaujamų reiškinių, įskaitant dehidrataciją ir hipotenziją, dažniai buvo panašūs kaip vartojant placebą, klinikai reikšmingų su doze susijusių laboratorinių rodiklių (elektrolitų koncentracijos serume ir biologinių inkstų funkcijos rodiklių) pokyčių nebuvo.

Perdozavus reikia taikyti atitinkamą palaikomąjį gydymą, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę. Dapagliflozino šalinimas hemodializės būdu netirtas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo cukrinio diabeto, kiti gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantys vaistai, išskyrus insulinus, ATC kodas – A10BX09.

Veikimo mechanizmas

Dapagliflozinas yra labai stipraus ($K_i = 0,55$ nM), selektyvaus ir laikino veikimo natrio ir gliukozės antrojo vienakrypčio nešiklio (SGLT2) inhibitorius.

SGLT2 yra selektyviai išreikštas inkstuose, o daugiau kaip 70 kitų audinių (kepenyse, griaučių raumenyse, riebaliniame audinyje, krūtyse, pūslėje ir smegenyse) jo raiškos nerasta. SGLT2 yra pagrindinis gliukozės reabsorbcijos iš glomerulų filtrato atgal į kraują nešiklis. Sergant 2 tipo cukriniu diabetu, išfiltruotos gliukozės reabsorbcija tęsiasi nepaisant hiperglikemijos. Dapagliflozinas mažina gliukozės reabsorbciją inkstuose ir nulemia jos išskyrimą su šlapimu, todėl mažina gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius ir po valgio. Šis gliukozės išskyrimas (gliukurezinis poveikis) pastebimas po pirmos dozės, tęsiasi visą 24 val. vartojimo intervalą ir išlieka kol taikomas gydymas. Tokiu būdu inkstų pašalinamas gliukozės kiekis priklauso nuo jos koncentracijos kraujyje ir glomerulų filtracijos greičio. Dapagliflozinas netrikdo normalios endogeninės gliukozės gamybos reaguojant į hipoglikemiją, jo poveikis nepriklauso nuo insulino sekrecijos ir insulino veikimo. Forxiga klinikinių tyrimų metu pagerėjimas taip pat nustatytas tiriant beta ląstelių funkcijos homeostazės vertinimo modeliu (beta ląstelių HOMA).

Dapagliflozino sukeltas gliukozės išskyrimas su šlapimu (gliukurezė) yra susijęs su kalorijų netekimu ir kūno svorio sumažėjimu. Dapagliflozino sukeliamas gliukozės ir natrio vienakrypčio pernešimo slopinimas taip pat nulemia nežymų diurezės ir trumpalaikį natrio išskyrimo su šlapimu padidėjimą.

Kitų gliukozės nešiklių, svarbių jos pernešimui į periferinius audinius, dapagliflozinas neslopina. Jo poveikis SGLT2 yra daugiau kaip 1 400 kartų selektyvesnis už poveikį pagrindiniam gliukozės absorbcijos nešikliui žarnose – SGLT1.

Farmakodinaminis poveikis

Padidėjęs gliukozės kiekis rastas sveikų asmenų ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, vartojusių dapaglifloziną, šlapime. 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems asmenims 12 savaičių vartojus 10 mg dapagliflozino per parą, su šlapimu buvo išskiriama maždaug 70 g gliukozės (atitinka 280 kcal) per parą. Įrodytas ilgalaikis (iki 2 metų) gliukozės išskyrimas su 2 tipo cukriniu diabetu sergančių asmenų, vartojančių 10 mg dapagliflozino per parą, šlapimu.

Gliukozės išskyrimas su šlapimu veikiant dapagliflozinui 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems asmenims taip pat ir didina šlapimo tūrį – sukelia osmosinę diurezę. Po 12 savaičių nustatyta, kad 2 tipo cukriniu diabetu sergančių asmenų, vartojančių 10 mg dapagliflozino, paros šlapimo tūris tebėra padidėjęs, o tas padidėjimas sudaro apie 375 ml. Šlapimo tūrio padidėjimas buvo susijęs su nežymiu ir

trumpalaikiu natrio išskyrimo su šlapimu padidėjimu, kuris natrio koncentracijos serume pokyčių nesukėlė.

Be to, trumpam (3-7 paroms) padidėjo šlapimo rūgšties išskyrimas ir ilgam sumažėjo jos koncentracija serume. Po 24 savaičių šlapimo rūgšties koncentracija serume buvo sumažėjusi nuo minus 48,3 iki minus 18,3 mikromolių litre (tai atitinka nuo minus 0,87 iki minus 0,33 mg/dl).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atlikta 13 dvigubai aklių atsitiktinės atrankos kontroliuojamų Forxiga saugumo ir veiksmingumo klinikinių tyrimų. Juose dalyvavo 6 362 antrojo tipo cukriniu diabetu sergantys asmenys, iš kurių 4 273 vartojo dapaglifloziną. 12 tyrimų metu gydymas truko 24 savaites, 8 tyrimai turėjo ilgalaikę nuo 24 iki 80 savaičių trukmės tęstinę fazę (iš viso truko iki 104 savaičių), vienas tyrimas truko 52 savaites ir turėjo 52 ir 104 savaičių tęsines fazes (iš viso truko 208 savaites). Tyrimuose dalyvavę pacientai cukriniu diabetu sirgo nuo 1,4 iki 16,9 metų. 52% dalyvavusių pacientų inkstų funkcija buvo lengvai, 11% – vidutiniškai sutrikusi. 51% tyrime dalyvavusių pacientų buvo vyrai, 84% – baltieji, 9% – azijiečiai, 3% – juodieji ir 4% – kitų rasių. 80% dalyvavusių pacientų kūno masės indeksas buvo ≥ 27 . Be to, atlikti du 12 savaičių trukmės placebo kontroliuojami tyrimai, kuriuose dalyvavusiems pacientams buvo tinkamai nekontroliuojamas 2 tipo diabetas ir hipertenzija.

Glikemijos kontrolė

Monoterapija

Atliktas dvigubai aklas placebo kontroliuojamas 24 savaičių trukmės Forxiga monoterapijos saugumo ir veiksmingumo tinkamai nekontroliuojamu 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems asmenims tyrimas su tęsine faze. 1 kartą per parą vartotas dapagliflozinas sukėlė statistikai reikšmingą ($p < 0,0001$) HbA1c koncentracijos sumažėjimą palyginus su placebo (2 lentelė).

Tęstinėje fazėje HbA1c koncentracija išliko sumažėjusi ir po 102 savaičių. Koreguotas vidutinis jos, palyginus su buvusiu iki gydymo, sumažėjimas po šio laikotarpio 10 mg dapagliflozino grupės pacientų kraujyje buvo 0,61%, o placebo – 0,17%.

2 lentelė. Duomenys po 24 savaičių (LOCF^a), gauti kontroliuojamo dapagliflozino monoterapijos tyrimo metu

N ^b	Monoterapija	
	10 mg dapagliflozino	Placebas
HbA1c koncentracija (%)		
- iki tyrimo (vidurkis)	8,01	7,79
- pokytis palyginus su buvusiu iki tyrimo ^c	-0,89	-0,23
- skirtumas nuo placebo ^c	-0,66*	
(95% PI)	(-0,96, -0,36)	
Asmenys, kurių HbA1c pasidarė < 7%		
- koreguota pagal koncentraciją iki tyrimo	50,8 [§]	31,6
Kūno svoris (kg)		
- iki tyrimo (vidurkis)	94,13	88,77
- pokytis palyginus su buvusiu iki tyrimo ^c	-3,16	-2,19
- skirtumas nuo placebo ^c	-0,97	
(95% PI)	(-2,20, -0,25)	

^a LOCF – paskutinė atlikta apžiūra (jei prirėikė pagalbos glikemijai koreguoti, tai paskutinė apžiūra iki jos).

^b Visi atsitiktinai atrinkti asmenys, pavartoję bent vieną dozę dvigubai aklo tyrimo trumpu dvigubai aklu laikotarpiu.

^c Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal dydį iki tyrimo.

* $p < 0,0001$ plg. su placebo.

[§] Statistinis reikšmingumas nevertintas dėl antrinių vertinamosios baigties rodiklių sekinės tyrimo procedūros.

Kombinuotas gydymas

Atliktas 52 savaičių, aktyviai kontroliuojamas, ne prastesnio poveikio, tyrimas su 52 ir 104 savaičių tęstinėmis fazėmis asmenims, kurių glikemija nebuvo tinkamai kontroliuojama (HbA1 > 6,5% ir

≤ 10%, lygintas Forxiga ir sulfonilkarbamido glipizido poveikis gydymui metforminu papildyti). Nustatyta, kad 52 savaites vartojus Forxiga vidutinis HbA1c koncentracijos, palyginus su buvusiu iki tyrimo, sumažėjimas buvo panašus kaip vartojus glipizidą – tai rodo ne prastesnį poveikį (3 lentelė). 104-ją savaitę dapaglifloziną vartojusių pacientų koreguota vidutinė HbA1c koncentracija buvo mažesnė už pradinę 0,32 %, o vartojusių glipizidą – 0,14%. Po 208 savaičių dapagliflozino grupės pacientų koreguota vidutinė HbA1c koncentracija buvo 0,10 % mažesnė už pradinę, o glipizido – 0,20 % už ją didesnė. Per 52, 104 ir 208 savaites bent vienas hipoglikemijos epizodas įvyko reikšmingai mažiau dapagliflozino (atitinkamai 3,5%, 4,3% ir 5,0%) negu glipizido grupės asmenų (atitinkamai 40,8%, 47,0% ir 50,0%). 104-ją ir 208-ją savaitę tyrime atitinkamai buvo likę 56,2% ir 39,7% dapagliflozino bei 50,0% ir 34,6% glipizido grupės pacientų.

3 lentelė. Tyrimo su aktyvia kontrole duomenys po 52 savaičių lyginant dapaglifloziną ir glipizidą papildomam kombinuotam gydymui su metforminu

Rodiklis	Dapagliflozinas ir metforminas	Glipizidas ir metforminas
N ^b	400	401
HbA1c koncentracija (%)		
- iki tyrimo (vidurkis)	7,69	7,74
- pokytis palyginus su buvusiu iki tyrimo ^c	-0,52	-0,52
- skirtumas nuo glipizido ir metformino derinio ^c	0,00 ^d	
(95% PI)	(-0,11, 0,11)	
Kūno svoris (kg)		
- iki tyrimo (vidurkis)	88,44	87,60
- pokytis palyginus su buvusiu iki tyrimo ^c	-3,22	1,44
- skirtumas nuo glipizido ir metformino derinio ^c	-4,65 [*]	
(95% PI)	(-5,14, -4,17)	

^a LOCF – paskutinė atlikta apžiūra.

^b Atsitiktinai atrinkti ir gydyti asmenys, kuriems nurodyti veiksmingumo rodikliai tirti iki tyrimo ir bent kartą vėliau.

^c Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal dydį iki tyrimo.

^d Poveikis ne prastesnis negu glipizido ir metformino derinio.

* p < 0,0001.

Dapagliflozinas, vartotas papildomam kombinuotam gydymui su metforminu, glimepiridu, metforminu ir sulfonilkarbamidu, sitagliptinu (kartu dar vartojant metformino arba jo nevartojant) arba insulinu, sukėlė statistikai reikšmingą HbA1c koncentracijos po 24 savaičių sumažėjimą (palyginus su placebo, p < 0,0001, žr. 4, 5 ir 6 lenteles).

Poveikio gydymui glimepiridu ir insulinu papildyti tyrimų metu po 24 savaičių nustatytas HbA1c koncentracijos sumažėjimas glimepirido grupės pacientams buvo išlikęs ir po 48, o insulino grupės – ir po 104 savaičių. Poveikio gydymui sitagliptinu (kartu dar vartojant metformino arba jo nevartojant) papildyti tyrimo metu po 48 savaičių 10 mg dapagliflozino vartojusių pacientų koreguota vidutinė HbA1c koncentracija 0,30 % buvo mažesnė, o vartojusių placebo – 0,38 % didesnė už pradinę. Poveikio gydymui metforminu papildyti tyrimo metu HbA1c koncentracija išliko sumažėjusi ir po 102 savaičių (10 mg dapagliflozino vartojusiems pacientams koreguotas vidutinis jos pokytis, palyginus su buvusiu iki gydymo, buvo -0,78%, o vartojusiems placebo 0,02%). 10 mg dapagliflozino grupės pacientų, 104 savaites vartojusių insuliną kartu su geriamaisiais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistais preparatais arba be jų, koreguota vidutinė HbA1c koncentracija, palyginus su pradine, sumažėjo 0,71%, o placebo grupės – 0,06%. Po 48 ir 104 savaičių nustatyta, kad 10 mg dapagliflozino vartojusiems pacientams insulino dozė, palyginus su pradine, išliko stabili (vidutiniškai 76 TV per parą). Placebo grupės pacientų vidutinė insulino paros dozė po 48 savaičių buvo vidutiniškai 10,5 TV, o po 104 savaičių – vidutiniškai 18,3 TV didesnė (vidutinės paros dozės vidurkis buvo atitinkamai 84 TV ir 92 TV). 104-ją savaitę tyrime buvo likę 72,4% 10 mg dapagliflozino ir 54,8% placebo grupės pacientų.

4 lentelė. 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų dapagliflozino vartojimo papildomam kombinuotam gydymui kartu su metforminu arba sitagliptinu (kartu dar vartojant metformino arba jo nevartojant) tyrimų duomenys (LOCF ^a)

	Papildomas kombinuotas gydymas			
	Su metforminu ¹		Su DPP-4 inhibitoriumi (sitagliptinu ²) ± metforminu ¹	
	Dapagliflozinas 10 mg	Placebas	Dapagliflozinas 10 mg	Placebas
N ^b	135	137	223	224
HbA1c koncentracija (%)				
- iki tyrimo (vidurkis)	7,92	8,11	7,90	7,97
- pokytis palyginus su buvusiu iki tyrimo ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
- skirtumas nuo placebo ^c (95 % PI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
Asmenys, kurių HbA1c pasidarė < 7 % koreguota pagal koncentraciją iki tyrimo	40,6**	25,9*		
Kūno svoris (kg)				
- iki tyrimo (vidurkis)	86,28	87,74	91,02	89,23
- pokytis palyginus su buvusiu iki tyrimo ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
- skirtumas nuo placebo ^c (95 % PI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

¹ Metformino paros dozė ≥ 1500 mg.

² Sitagliptino paros dozė – 100 mg.

^a LOCF – paskutinė atlikta apžiūra (jei prireikė pagalbos glikemijai koreguoti, tai paskutinė apžiūra iki jos).

^b Visi atsitiktinai atrinkti asmenys, pavartoję bent vieną dozę dvigubai aklo tyrimo trumpu dvigubai aklu laikotarpiu.

^c Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal dydį iki tyrimo.

* p < 0,0001 plg. su placebo ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato deriniu.

** p < 0,05 plg. su placebo ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato deriniu.

5 lentelė. 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų dapagliflozino vartojimo papildomam kombinuotam gydymui kartu su sulfonilkarbamidu (glimepiridu) arba metforminu ir sulfonilkarbamidu duomenys

	Papildomas kombinuotas gydymas			
	Su sulfonilkarbamidu (glimepiridu) ¹		Su sulfonilkarbamidu ir metforminu ²	
	Dapagliflozinas 10 mg	Placebas	Dapagliflozinas 10 mg	Placebas
N ^a	151	145	108	108
HbA1c koncentracija (%) ^b				
- iki tyrimo (vidurkis)	8,07	8,15	8,08	8,24
- pokytis palyginus su buvusiu iki tyrimo ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
- skirtumas nuo placebo ^c (95 % PI)	-0,68* (-0,86, -0,51)		-0,69* (-0,89, -0,49)	
Asmenys, kurių HbA1c pasidarė < 7 % (LOCF) ^d koreguota pagal koncentraciją iki tyrimo	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Kūno svoris (kg) (LOCF) ^d				
- iki tyrimo (vidurkis)	80,56	80,94	88,57	90,07
- pokytis palyginus su buvusiu iki tyrimo ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
- skirtumas nuo placebo ^c	-1,54* (-2,17, -0,92)		-2,07* (-2,79, -1,35)	

(95 % PI)

¹ Glimepirido paros dozė – 4 mg.

² Metformino (greito ir pailginto atpalaidavimo farmacinių formų) ≥ 1500 mg per parą ir kartu didžiausia toleruojama sulfonilkarbamido dozė, sudaranti bent pusę didžiausios leistinos, bent 8 savaites iki įtraukimo į tyrimą.

^a Atsitiktinės atrankos būdu parinkti ir gydyti asmenys, kuriems veiksmingumas tirtas iki tyrimo ir bent kartą vėliau.

^b 1 ir 2 stulpeliuose pateikiami HbA1c duomenys gauti tiriant LOCF (žr. d išnašą); 3 ir 4 stulpeliuose pateikiami HbA1c duomenys gauti tiriant LRM (žr. e išnašą).

^c Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal dydį iki tyrimo.

^d LOCF – paskutinė atlikta apžiūra (jei prirėkė pagalbos glikemijai koreguoti, tai paskutinė apžiūra iki jos).

^e LRM (angl. *Longitudinal repeated measures analysis*) – kartotų matavimų duomenų analizė.

* $p < 0,0001$ plg. su placebo ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio (-ių) vaistinio (-ių) preparato (-ų) deriniu.

6 lentelė. Placebu kontroliuojamo dapagliflozino derinio su insulinu (vienu arba kartu su geriamaisiais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais) tyrimo duomenys po 24 savaičių (LOCF ^a)

Rodiklis	10 mg dapagliflozino ir insulinas (su geriamaisiais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais arba be jų ²)	Placebas ir insulinas (su geriamaisiais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais arba be jų ²)
N ^b	194	193
HbA1c koncentracija (%)		
- iki tyrimo (vidurkis)	8,58	8,46
- pokytis palyginus su buvusiu iki tyrimo ^c	-0,90	-0,30
- skirtumas nuo placebo ^c (95 % PI)	-0,6* (-0,74, -0,45)	
Kūno svoris (kg)		
- iki tyrimo (vidurkis)	94,63	94,21
- pokytis palyginus su buvusiu iki tyrimo ^c	-1,67	0,02
- skirtumas nuo placebo ^c (95 % PI)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Vidutinė insulino paros dozė (TV) ¹		
- iki tyrimo (vidurkis)	77,96	73,96
- pokytis palyginus su buvusiu iki tyrimo ^c	-1,16	5,08
- skirtumas nuo placebo ^c (95 % PI)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
- Asmenys, kuriems insulino vidutinė paros dozė buvo sumažinta bent 10 % (%)	19,7**	11,0

^a LOCF – paskutinė atlikta apžiūra (jei insulino dozė teko didinti, tai pirmo jos didinimo dieną arba iki jos).

^b Visi atsitiktinai atrinkti asmenys, pavartoję bent vieną dozę dvigubai aklo tyrimo trumpu dvigubai aklu laikotarpiu.

^c Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal dydį iki tyrimo ir geriamųjų gliukozės koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų vartojimą.

* $p < 0,0001$ plg. su placebo ir insulino deriniu (kartu buvo vartojami geriamieji gliukozės koncentraciją mažinantys vaistiniai preparatai arba ne).

** $p < 0,05$ plg. su placebo ir insulino deriniu (kartu buvo vartojami geriamieji gliukozės koncentraciją mažinantys vaistiniai preparatai arba ne).

¹ Insulinių (įskaitant trumpos ir vidutinės veikimo trukmės bei bazinius) dozės didinimas buvo leidžiamas tik asmenims, atitinkantiems iš anksto nustatytus gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius kriterijus.

² 50% pacientų įtraukimo į tyrimą dieną taikyta monoterapija insulinu, o 50 % kartu su insulinu vartojo 1-2 geriamuosius gliukozės koncentraciją mažinančius vaistinius preparatus (80 % pastarųjų vartojo vien metforminą, 12% – metforminą ir sulfonilkarbamidą, likusieji – kitų geriamųjų gliukozės koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų).

Gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius

Vartojant 10 mg dapagliflozino monoterapijai arba papildomam kombinuotam gydymui su metforminu, glimepiridu, metforminu ir sulfonilkarbamiu, sitagliptinu (kartu dar vartojant metformino arba jo nekartojant) ar insulinu, statistikai reikšmingai, palyginus su placebo, sumažėjo gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius (jos pokytis buvo atitinkamai nuo minus 1,90 iki minus 1,20 mmol/l, t.y. nuo minus 34,2 iki minus 21,7 mg/dl, ir nuo minus 0,33 iki plus 0,21 mmol/l, t.y. nuo minus 6,0 iki plus 3,8 mg/dl). Toks poveikis pastebėtas po pirmos gydymo savaitės ir išliko 104 savaites tęstų tyrimų metu.

Gliukozės koncentracija plazmoje po valgio

10 mg dapagliflozino, vartoto papildomam kombinuotam gydymui su glimepiridu, sukėlė statistiškai reikšmingą gliukozės koncentracijos 2 val. po valgio sumažėjimą 24-ją savaitę, išlikusį iki 48-os savaitės.

10 mg dapagliflozino, vartoto papildomam kombinuotam gydymui su sitagliptinu (kartu dar vartojant metformino arba jo nekartojant), sukėlė gliukozės koncentracijos 2 val. po valgio sumažėjimą 24-ją savaitę, išlikusį iki 48-os savaitės.

Kūno svoris

Po 24 savaičių nustatyta, kad 10 mg dapagliflozino, vartoto gydymui metforminu, glimepiridu, metforminu ir sulfonilkarbamiu, sitagliptinu (kartu dar vartojant metformino arba jo nekartojant) ar insulinu papildyti, sukėlė statistiškai reikšmingą kūno svorio sumažėjimą ($p < 0,0001$, 4 ir 5 lentelės). Šie poveikiai išliko ir ilgesnės trukmės tyrimų metu. Po 48 savaičių gydymui sitagliptinu papildyti (kartu dar vartojant metformino arba jo nekartojant) vartoto dapagliflozino grupės pacientų svoris buvo sumažėjęs 2,22 kg (palyginus su placebo grupe). 102-ją savaitę metformino poveikiui papildyti vartoto dapagliflozino grupės pacientų svoris buvo sumažėjęs 2,14 kg, o vartoto papildyti insulino poveikiui – 2,88 kg (palyginus su placebo grupe).

Aktyviai kontroliuojamo, ne prastesnio poveikio, gydymui metforminu papildyti tyrimo metu po 52 savaičių nustatytas dapagliflozino sukeltas statistikai reikšmingas kūno svorio sumažėjimas 4,65 kg palyginus su vartojusiais glipizido ($p < 0,0001$, 3 lentelė). Dapagliflozino grupės pacientų svoris išliko sumažėjęs ir 104-ją bei 208-ją savaitę (atitinkamai 5,06 kg ir 4,38 kg).

24 savaičių trukmės tyrimo metu atlikti 182 diabetu sergančių asmenų kūno sudėties dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcionometrijos tyrimai parodė, kad dapagliflozino 10 mg ir metformino derinys, palyginus su placebo ir metformino deriniu, sumažino kūno svorį ir kūno riebalų kiekį (ne lieso audinio ar skysčių kiekį). Šio tyrimo MRT dalis parodė Forxiga ir metformino derinio grupės pacientų visceralinio riebalinio audinio kiekio sumažėjimą palyginus su placebo ir metformino derinio grupe.

Kraujospūdis

Iš anksto numatyta 13 placebo kontroliuojamų tyrimų duomenų bendra analizė parodė, kad po 24 savaičių trukmės 10 mg dapagliflozino vartojimo grupės pacientų sistolinis kraujospūdis, palyginus su buvusiu iki tyrimo, buvo sumažėjęs 3,7 mmHg, o diastolinis – 1,8 mmHg (placebo grupės pacientų – atitinkamai 0,5 mmHg ir 0,5 mmHg). Panašus kraujospūdžio sumažėjimas buvo stebėtas iki 104 savaitės pabaigos.

Dviejų 12 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų metu iš viso 1062 pacientai, kurie sirgo tinkamai nekontroliuojamu 2 tipo diabetu ir hipertenzija (nepaisant nuolatinių stabilų AKF-I arba ARB dozių vartojimo vieno tyrimo metu bei jų ir dar vieno vaistinio preparato nuo hipertenzijos vartojimo kito tyrimo metu), vartojo 10 mg dapagliflozino arba placebo. Abiejų tyrimų metu po 12 savaičių nustatyta, kad 10 mg dapagliflozino kartu su įprastu diabeto gydymu sukėlė HbA1c koncentracijos sumažėjimą ir sumažino pagal placebo koreguotą sistolinį kraujospūdį vidutiniškai atitinkamai 3,1 ir 4,3 mm Hg.

Kardiovaskulinis saugumas

Atlikta kardiovaskulinių reiškinių, įvykusių vykdant klinikinių tyrimų programą, metaanalizė. 34,4% asmenų įtraukimo į tyrimą dieną sirgo arba buvo sirgę kardiovaskulinėmis ligomis, išskyrus

hipertenziją, o hipertenzija sirgo 67,9%. Kardiovaskulinius epizodus vertino nepriklausomas vertinimo komitetas. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo iš šių įvykių: kardiovaskulinė mirtis, insultas, miokardo infarktas arba hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos. Pirmųjų tokių epizodų vartojant dapaglifloziną užfiksuota 1,62% per paciento metus, o vartojant lyginamųjų vaistinių preparatų – 2,06%. Rizikos vartojant dapaglifloziną ir lyginamuosius vaistinius preparatus santykis buvo 0,79 (95% pasikliautinis intervalas – 0,58, 1,07) – šios analizės duomenimis, 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų kardiovaskulinės rizikos Forxiga nedidina. Kardiovaskulinės mirties, miokardo infarkto ir insulto rizikos santykis buvo 0,77 (95% pasikliautinis intervalas – 0,54, 1,10).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Vidutiniškai sutrikusi inkstų funkcija (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis – nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min./1,73 m²)

Dapagliflozino veiksmingumas diabetu sergantiems asmenims, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi, taip pat tirtas tam skirtame tyrimo metu atskirai (jame dalyvavo 252 asmenys, kurių vidutinis apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis buvo 45 ml/min./1,73 m²). Vartojant 10 mg dapagliflozino, HbA1c koncentracija per 24 savaites vidutiniškai sumažėjo 0,44%, vartojant placebą – 0,33%.

Pacientai, kurių HbA1c koncentracija iki tyrimo buvo $\geq 9\%$

Iš anksto numatyta asmenų, kurių HbA1c iki tyrimo buvo $\geq 9\%$, duomenų analizė parodė, kad 10 mg dapagliflozino sukėlė statistikai reikšmingą HbA1c koncentracijos po 24 savaičių sumažėjimą taikius monoterapiją (vidutinis koreguotas pokytis, palyginus su buvusiu iki tyrimo, 10 mg dapagliflozino vartojusiems pacientams buvo minus 2,04%, o vartojusiems placebą – plus 0,19%) ir jį vartojus papildomam kombinuotam gydymui kartu su metforminu (vidutinis koreguotas pokytis, palyginus su buvusiu iki tyrimo, dapaglifloziną vartojusiems pacientams buvo minus 1,32%, o vartojusiems placebą – minus 0,53%).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti dapagliflozino tyrimų su vienu ar daugiau 2 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Per burną pavartotas dapagliflozinas absorbuojamas greitai ir gerai. Didžiausia nevalgius pavartoto dapagliflozino koncentracija plazmoje (C_{max}) paprastai susidaro per 2 val. Geometrinis pusiausvyrinės dapagliflozino C_{max} vidurkis vartojant 10 mg 1 kartą per parą būna 158 ng/ml, AUC_{τ} – 628 ng*val./ml. Absoliutus dapagliflozino biologinis prieinamumas pavartojus 10 mg dozę per burną yra 78%. Riebus maistas sukelia dapagliflozino C_{max} sumažėjimą iki 50% ir T_{max} pailgėjimą maždaug 1 val., tačiau neturi įtakos AUC (palyginus su susidarančiu nevalgius). Šie pokyčiai nelaikomi reikšmingais klinikai, todėl Forxiga galima vartoti valgant arba kitu laiku.

Pasiskirstymas

Maždaug 91% dapagliflozino būna prisijungusio prie plazmos baltymų. Sergant įvairiomis ligomis (pvz., sutrikus inkstų ar kepenų funkcijai), prie baltymų prisijungęs jo kiekis nepakinta. Vidutinis pusiausvyrinis dapagliflozino pasiskirstymo tūris yra 118 litrų.

Biotransformacija

Dapagliflozinas ekstensyviai metabolizuojamas, daugiausia į neaktyvų metabolitą – dapagliflozino 3-O-gliukuronidą. Dapagliflozino 3-O-gliukuronidas ir kiti metabolitai neturi įtakos gliukozės koncentracijai mažinančiam poveikiui. Dapagliflozino 3-O-gliukuronido susidarymą katalizuoja UGT1A9 (fermentas, kurio yra kepenyse ir inkstuose), o nuo CYP priklausomo metabolizmo žmogaus organizme sąlygojamas klirensas yra nedidelis.

Eliminacija

Dapagliflozino vidutinis terminalinis pusinis periodas sveikų asmenų, pavartojusių vieną 10 mg dozę per burną, plazmoje ($t_{1/2}$) yra 12,9 val. Į veną pavartoto dapagliflozino vidutinis bendras sisteminis klirensas yra 207 ml/min. Daugiausia dapagliflozino ir su juo susijusių metabolitų eliminuojama išskiriant su šlapimu, nepakitęs dapagliflozinas jame sudaro mažiau kaip 2%. Pavartojus 50 mg ^{14}C žymėto dapagliflozino, eliminuoto radioaktyvumo rasta 96% radioaktyvumo (75% šlapime ir 21% išmatose). Maždaug 15% išmatose randamo kiekio sudaro nepakitęs dapagliflozinas.

Tiesinis pobūdis

Dapagliflozino ekspozicija didėja proporcingai jo dozės didinimui diapazone nuo 0,1 iki 500 mg. Kartotinai jo vartojant iki 24 savaitių, farmakokinetika nepakito.

Tam tikros populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Esant pusiausvyrinei būklei (7 paras vartojus 20 mg dapagliflozino 1 kartą per parą), 2 tipo cukriniu diabetu sirgusiems asmenims, kurių inkstų funkcija buvo lengvai, vidutiniškai ar sunkiai sutrikusi (pagal joheksolio plazmos klirensą) sisteminė dapagliflozino ekspozicija buvo atitinkamai 32%, 60% ir 87% didesnė negu sirgusiems 2 tipo cukriniu diabetu ir turėjusiems normalią inkstų funkciją. Gliukozės kiekis paros šlapime esant pusiausvyrinei koncentracijai labai priklausė nuo inkstų funkcijos: 2 tipo cukriniu diabetu sirgusių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo lengvai, vidutiniškai ar sunkiai sutrikusi, paros šlapime rasta atitinkamai 85 g, 52 g, 18 g ir 11 g gliukozės. Hemodializės įtaka dapagliflozino ekspozicijai nežinoma.

Sutrikusi kepenų funkcija

Asmenų, kurių kepenų funkcija lengvai ar vidutiniškai sutrikusi (Child-Pugh A ir B klasių), dapagliflozino vidutinis C_{\max} yra iki 12%, o AUC – iki 36% didesnis negu atitinkamiems sveikiems kontrolinės grupės asmenims. Šie skirtumai reikšmingais klinikai nelaikomi. Asmenų, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi (Child-Pugh C klasės), dapagliflozino vidutinis C_{\max} yra 40%, o AUC 67% didesnis negu atitinkamiems sveikiems kontrolinės grupės asmenims.

Senyvi (65 metų ir vyresni) žmonės

Vien dėl amžiaus asmenų iki 70 metų ekspozicija reikšmingai klinikai nepadidėja. Vis dėlto galima tikėtis ekspozicijos padidėjimo dėl su amžiumi susijusio inkstų funkcijos silpnėjimo. Duomenų daryti išvadoms dėl vyresnių kaip 70 metų pacientų ekspozicijos nepakanka.

Vaikų populiacija

Farmakokinetika vaikų organizme netirta.

Lytis

Apskaičiuota, vidutinis dapagliflozino AUC_{ss} esant pusiausvyrinei koncentracijai moterims yra maždaug 22% didesnis negu vyrams.

Rasė

Klinikai reikšmingų sisteminės ekspozicijos skirtumų tarp baltųjų, juodųjų ir azijiečių rasių nenustatyta.

Kūno svoris

Nustatyta, kad didėjant svoriui dapagliflozino ekspozicija mažėja, todėl mažo svorio pacientų ekspozicija gali būti šiek tiek didesnė, o didelio – šiek tiek mažesnė. Vis dėlto šie ekspozicijos skirtumai reikšmingais klinikai nelaikomi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir poveikio vaisingumui ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimų metu jokia dapagliflozino dozė navikų pelėms ir žiurkėms nesukėlė.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Tiesioginis dapagliflozino skyrimas nujunkomiems žiurkių jaunikliams, netiesioginė jo ekspozicija vaikingumo laikotarpio pabaigoje (antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrus pagal žmogaus inkstų vystymąsi atitinkančiu laiku) ir taip pat žindymo laikotarpiu palikuonims sukėlė inkstų geldelių ir kanalėlių išsiplėtimo padažnėjimą ir (arba) pasunkėjimą (kiekvienam iš šių atvejų).

Toksinio poveikio jaunikliams tyrimo metu dapagliflozino skiriant tiesiogiai žiurkių jaunikliams nuo 21-os iki 90-os jų gyvenimo dienos, išsiplėtusios inkstų geldelės ir išsiplėtę inkstų kanalėliai rasti visų dozių grupių gyvūnams. Mažiausios tirtos dozės sukelta ekspozicija jaunikliams 15 ar daugiau kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę. Šie radiniai visų dozių grupėse buvo susiję su nuo dozės priklausomu inkstų svorio padidėjimu ir makroskopiniu inkstų padidėjimu. Žiurkių jauniklių inkstų geldelių ir inkstų kanalėlių išsiplėtimas pilnutinai nepraėjo vėliau maždaug 1 mėn. vaistinio preparato nedavus.

Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi atskiro tyrimo metu vaikingoms žiurkių patelėms duota dapagliflozino nuo 6-os vaikingumo dienos iki 21-os dienos po atsivedimo – tokiu būdu buvo sukelta netiesioginė jo ekspozicija palikuonims *in utero* ir žindymo laikotarpiu (kartu atliktas satelitinis dapagliflozino ekspozicijos piene ir palikuonims tyrimas). Dapagliflozino gavusių patelių suaugusiems palikuonims inkstų geldelių išsiplėtimas rastas dažniau ir (ar) sunkesnio laipsnio, tačiau tik didžiausios tirtos dozės grupėje, kai dapagliflozino ekspozicija patelėms 1 415 kartų, o jų palikuonims – 137 kartus viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę. Kitoks toksinis poveikis vystymuisi pasireiškė tik su doze susijusiu palikuonių kūno svorio sumažėjimu, pasireiškusi tik nuo ≥ 15 mg/kg paros dozių (palikuonių ekspozicija tuomet ≥ 29 kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Toksinis poveikis vaikingai ar atsivedusiai patelei nustatytas tik tiriant didžiausią dozę ir pasireiškė tik trumpalaikiu kūno svorio ir maisto suvartojimo sumažėjimu. Tiriant toksinį poveikį reprodukcijai mažiausios kenksmingo poveikio nesukėlusios dozės (NOAEL, *angl. no observed adverse effect level*) sukelta sisteminė ekspozicija vaikingai ar atsivedusiai patelei maždaug 19 kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę.

Papildomų poveikio žiurkių ir triušių embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimų metu dapagliflozino buvo duodama intervalais, atitinkančiais pagrindinius kiekvienos rūšies organogenezės laikotarpius. Jokios tirtos dozės toksinio poveikio vaikingoms triušių patelėms ar jų atsivestų jauniklių vystymuisi nenustatyta (didžiausios tirtos dozės sukelta sisteminė ekspozicija maždaug 1 191 kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Ekspozicijai iki 1 441 karto viršijus susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę, embrionų žuvimo ar teratogeninio poveikio joms dapagliflozinas nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460i)

Laktozė, bevandenė

Krospovidonas (E1202)

Silicio dioksidas (E551)

Magnio stearatas (E470b)

Plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis 3350

Talkas (E553b)

Geltonas geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio / aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuotės po 14, 28 arba 98 plėvele dengtas tabletės neperforuotose kalendorinėse lizdinėse plokštelėse.

Pakuotės po 30x1 arba 90x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

Forxiga 5 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/12/795/001 – 14 plėvele dengtų tablečių

EU/1/12/795/002 – 28 plėvele dengtos tabletės

EU/1/12/795/003 – 98 plėvele dengtos tabletės

EU/1/12/795/004 – 30 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji pakuotė)

EU/1/12/795/005 – 90 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji pakuotė)

Forxiga 10 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/12/795/006 – 14 plėvele dengtų tablečių

EU/1/12/795/007 – 28 plėvele dengtos tabletės

EU/1/12/795/008 – 98 plėvele dengtos tabletės

EU/1/12/795/009 – 30 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji pakuotė)

EU/1/12/795/010 – 90 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji pakuotė)

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2012 m. lapkričio 12 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Vokietija

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Jungtinė Karalystė

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė, įskaitant vėlesnius papildymus), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ 5 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Forxiga 5 mg plėvele dengtos tabletės
dapagliflozinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra dapagliflozino propanediolo monohidrato kiekis, atitinkantis 5 mg dapagliflozino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30x1 plėvele dengtų tablečių
90x1 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/795/001 – 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/795/002 – 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/12/795/003 – 98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/12/795/004 – 30 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji pakuotė)
EU/1/12/795/005 – 90 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

forxiga 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ 10 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Forxiga 10 mg plėvele dengtos tabletės
dapagliflozinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra dapagliflozino propanediolo monohidrato kiekis, atitinkantis 10 mg dapagliflozino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30x1 plėvele dengtų tablečių
90x1 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/795/006 – 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/795/007 – 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/12/795/008 – 98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/12/795/009 – 30 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji pakuotė)
EU/1/12/795/010 – 90 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

forxiga 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PERFORUOTOS DALOMOSIOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS 5 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Forxiga 5 mg tabletės
dapagliflozinum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PERFORUOTOS DALOMOSIOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS 10 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Forxiga 10 mg tabletės
dapagliflozinum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINĖS NEPERFORUOTOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS 5 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Forxiga 5 mg tabletės
dapagliflozinum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis Antradienis Trečiadienis Ketvirtadienis Penktadienis Šeštadienis Sekmadienis

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINĖS NEPERFORUOTOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS 10 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Forxiga 10 mg tabletės
dapagliflozinum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis Antradienis Trečiadienis Ketvirtadienis Penktadienis Šeštadienis Sekmadienis

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Forxiga 5 mg plėvele dengtos tabletės Forxiga 10 mg plėvele dengtos tabletės dapagliflozinas (dapagliflozinum)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Forxiga ir kam ji vartojama
2. Kas žinotina prieš vartojant Forxiga
3. Kaip vartoti Forxiga
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Forxiga
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Forxiga ir kam ji vartojama

Forxiga sudėtyje yra veikliosios medžiagos – dapagliflozino. Ji priklauso geriamųjų vaistų nuo cukrinio diabeto grupei.

- Šie vaistai vartojami per burną diabetui gydyti.
- Jie mažina cukraus (gliukozės) kiekį kraujyje.

Forxiga vartojama tam tikrai suaugusių (18 metų ir vyresnių) pacientų diabeto rūšiai, vadinamai 2 tipo cukriniu diabetu, gydyti. 2 tipo cukriniu diabetu paprastai susergama vyresniame amžiuje. Sergant 2 tipo diabetu, kasa negamina pakankamai insulino arba organizmas nesugeba jo tinkamai panaudoti, todėl padidėja cukraus kiekis kraujyje. Dėl Forxiga poveikio cukraus perteklius pašalinamas iš organizmo su šlapimu.

- Forxiga skiriama diabetui gydyti, jeigu cukraus kiekio kraujyje nepavyksta sureguliuoti kitais vaistais nuo diabeto, dieta ir fiziniu krūviu.
- Jūsų gydytojas gali nurodyti vartoti Forxiga vieną (jei netoleruojate metformino) arba kartu su kitais vaistais nuo diabeto, t.y. geriamaisiais ir (arba) injekciniu insulinu.

Vartojant šį vaistą, svarbu toliau laikytis gydytojo, vaistininko arba slaugytojos nurodymų dėl dietos ir fizinio krūvio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Forxiga

Forxiga vartoti negalima:

- jeigu yra alergija dapagliflozinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, jeigu prieš vartojant Forxiga būtų arba vartojant šį vaistą susidarytų kuri nors iš šių situacijų:

- jeigu sergate 1 tipo diabetu (juo dažniausiai susergama jauname amžiuje, o sergant organizmas visai negamina insulino);
- jeigu pradėtų greitai mažėti Jūsų svoris, pasireikštų pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, didelis troškulys, dažnas ir gilus kvėpavimas, sutrikę orientacija, atsirastų neįprastas mieguistumas ar silpnumas, saldus kvapas iš burnos, saldus ar metalo skonis, pakistų šlapimo ar prakaito kvapas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę. Šie simptomai gali rodyti diabetinę ketoacidozę – būklę, kuri gali pasireikšti sergant cukriniu diabetu, kai padidėja ketoninių kūnų kiekis kraujyje ir šlapime (tai nustatoma tiriant kraują). Diabetinės ketoacidozės rizika gali padidėti ilgai badaujant, piktnaudžiaujant alkoholiniais gėrimais, netekus daug skysčių, greitai sumažinus insulino dozę arba padidėjus jo poreikiui dėl didelės apimties operacijos arba sunkios ligos;
- jeigu nesveiki Jūsų inkstai – tuomet Jūsų gydytojas gali patarti Jums vartoti kitą vaistą;
- jeigu nesveikos Jūsų kepenys – tuomet Jūsų gydytojas gali skirti mažesnę pradinę šio vaisto dozę;
- jeigu sergate arba anksčiau sirgote sunkia širdies liga arba insultu;
- jeigu vartojate kraujospūdį mažinančių (antihipertenzinių) vaistų arba Jūsų kraujospūdis buvo ar yra sumažėjęs (ši būklė vadinama hipotenzija). Daugiau informacijos apie tai pateikiama žemiau, skyriuje „**Kiti vaistai ir Forxiga**“;
- jeigu gliukozės kiekis Jūsų kraujyje yra labai didelis (dėl jo gali pasireikšti dehidratacija – per didelio skysčio kiekio netekimas). Galimi dehidratacijos požymiai išvardyti 4 skyriaus („Galimas šalutinis poveikis“) pradžioje. Jeigu jaučiate bent vieną iš ten išvardytų sutrikimų, apie tai pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti Forxiga;
- jeigu pykina, vemiate arba pradėjote karščiuoti arba negalite valgyti ar gerti. Šios būklės gali sukelti dehidrataciją (skysčių netekimą). Tokiu atveju gydytojas gali patarti Jums laikinai (kol šie sutrikimai praeis) nutraukti Forxiga vartojimą, kad organizmas neprarastų per daug skysčio;
- jeigu Jums dažnai kartojasi šlapimo takų infekcijos;
- jeigu Jūs esate 75 metų ar vyresnio amžiaus (tokiu atveju pradėti vartoti Forxiga negalima);
- jeigu esate gydomas kitu vaistu nuo diabeto – pioglitazonu (tokiu atveju pradėti vartoti Forxiga Jums negalima);
- jeigu padidėjęs raudonųjų kūnelių kiekis Jūsų kraujyje (jis nustatomas tyrimais).

Jums (kaip ir visiems diabetu sergantiems pacientams) svarbu reguliariai tikrinti pėdas ir laikytis visų kitų sveikatos priežiūros specialistų patarimų dėl jų priežiūros.

Jeigu turite kurią nors iš aukščiau išvardytų problemų arba dėl to abejojate, tai papildomai pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Forxiga.

Inkstų funkcija

Prieš pradėdami vartoti šį vaistą ir jį vartojant reikia tikrinti inkstus.

Gliukozė šlapime

Vartojant Forxiga dėl jos poveikio bus teigiamas cukraus (gliukozės) šlapime mėginys.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų Forxiga vartoti nerekomenduojama, kadangi jos poveikis šiems pacientams netirtas.

Kiti vaistai ir Forxiga

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Gydytojui pasakyti ypač svarbu:

- jeigu Jūs vartojate vaistų, skatinančių vandens pašalinimą iš organizmo (diuretikų). Tokiu atveju gydytojas gali patarti nutraukti Forxiga vartojimą. Galimi per didelio skysčio kiekio netekimo požymiai išvardyti 4 skyriaus („Galimas šalutinis poveikis“) pradžioje;
- jeigu Jūs vartojate kitų cukraus kiekį kraujyje mažinančių vaistų, pvz., insulino arba sulfonilkarbamidų grupės. Gydytojas gali patarti sumažinti šių vaistų dozes, kad per daug nesumažėtų cukraus kiekis Jūsų kraujyje (t.y. kad išvengtumėte hipoglikemijos).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Pastojus reikia nutraukti šio vaisto vartojimą, kadangi antrą ir trečią nėštumo trimestrus jis nerekomenduojamas. Kaip geriausia reguliuoti cukraus kiekį kraujyje nėštumo laikotarpiu, klauskite gydytojo.

Jeigu žindote arba norite žindyti kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Žindymo laikotarpiu Forxiga vartoti negalima. Ar šio vaisto patenka į moters pieną, nežinoma.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Forxiga gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vartojant šį vaistą kartu su kitais (sulfonilkarbamidų arba insulino), gali per daug sumažėti cukraus kiekis kraujyje (pasireikšti hipoglikemija) ir atsirasti tokių simptomų (drebulys, prakaitavimas, regos sutrikimų), dėl kurių gali sutrikti Jūsų gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu vartojant Forxiga Jums svaigsta galva, tai nevairuokite ir nedirbkite su jokiais įrankiais ar mechanizmais.

Forxiga sudėtyje yra laktozės

Forxiga sudėtyje yra laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Forxiga

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kiek šio vaisto vartoti?

- Rekomenduojama dozė yra viena 10 mg tabletė 1 kartą per parą, kasdien.
- Jeigu nesveikos Jūsų kepenys, gydytojas gali nurodyti pradėti gydymą nuo 5 mg dozės.
- Reikiamo stiprumo tabletes Jums paskirs gydytojas.

Šio vaisto vartojimas

- Tabletę reikia nuryti nepažeistą, užgeriant puse stiklinės vandens.
- Šias tabletes galima gerti valgant arba kitu laiku.
- Šias tabletes galima gerti bet kuriuo paros metu, tačiau stenkitės tą daryti kasdien tuo pačiu laiku – tai padės prisiminti.

Jūsų gydytojas gali nurodyti vartoti Forxiga kartu su vienu ar keliais kitais vaistais, skirtais cukraus kiekiui kraujyje mažinti. Tai gali būti per burną vartojami vaistai arba švirkščiamas insulinas. Prisiminkite, kad ir kitus vaistus būtina vartoti kaip nurodė gydytojas. Tai padės užtikrinti geriausią poveikį Jūsų sveikatai.

Dieta ir fizinis krūvis

Diabetui kontroliuoti yra būtini dieta ir fizinis krūvis, net ir vartojant šį vaistą. Dėl to svarbu toliau laikytis gydytojo, vaistininko ar slaugytojos patarimų dėl dietos ir fizinio krūvio. Ypač pažymėtina, kad jei laikėtės dietos, skirtos diabetu sergančių pacientų svoriui mažinti, tai vartojant Forxiga jos reikia laikytis ir toliau.

Ką daryti pavartojus per didelę Forxiga dozę?

Jeigu išgertumėte per daug Forxiga tablečių, nedelsdami pasitarkite su savo gydytoju arba vykite į ligoninę. Pasiimkite su savimi perdozuoto vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Forxiga

Ką daryti užmiršus išgerti tabletę, priklauso nuo to, kiek liko laiko iki kitos dozės.

- Jeigu iki kitos dozės liko 12 val. arba daugiau, tai praleistą Forxiga dozę išgerkite iškart prisiminę, o kitą dozę gerkite įprastu laiku.
- Jeigu iki kitos dozės liko mažiau kaip 12 val., tai užmirštą dozę praleiskite, o kitą gerkite įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos Forxiga dozės norint kompensuoti praleistąją.

Nustojus vartoti Forxiga

Nenutraukite Forxiga vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Nevartojant šio vaisto, gali padidėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojos.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nutraukite Forxiga vartojimą ir kiek įmanoma greičiau kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėtumėte kurį nors iš šių sunkių poveikių:

- per didelio skysčio kiekio netekimas – dehidracija (pasitaiko nedažnai).

Dehidracijos požymiai yra šie:

- labai sausa ar lipni burna, didelis troškulys;
- labai didelis mieguistumas ar nuovargis;
- mažas šlapimo kiekis arba nesišlapinimas;
- dažni širdies susitraukimai.

- šlapimo takų infekcija (pasitaiko dažnai).

Sunkios šlapimo takų infekcijos požymiai yra šie:

- drebulys ir (arba) karščiavimas;
- deginimo pojūtis šlapinantis;
- nugaros ar šono skausmas.

Nedažnais atvejais šlapime gali atsirasti kraujo. Jei jo pastebėtumėte, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę, jeigu pasireikštų kuris nors iš šių šalutinių poveikių:

- diabetinė ketoacidozė (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių). Diabetinės ketoacidozės požymiai yra šie (taip pat žr. 2 skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“):
 - padidėjęs ketoninių kūnų kiekis šlapime ar kraujyje;
 - greitas kūno svorio mažėjimas;
 - pykinimas ar vėmimas;
 - pilvo skausmas;
 - didelis troškulys;
 - dažnas ir gilus kvėpavimas;
 - sutrikusi orientacija;
 - neįprastas mieguistumas ar nuovargis;
 - saldus kvapas iš burnos, saldus ar metalo skonis joje arba pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas.

Tokių poveikių gali pasireikšti nepriklausomai nuo gliukozės kiekio kraujyje. Jų atsiradus gydytojas gali nuspręsti laikinai arba visam laikui nutraukti Forxiga vartojimą.

Kiek įmanoma greičiau kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš žemiau išvardytų šalutinių poveikių:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija) šį vaistą vartojant kartu su sulfonilkarbamidų grupės vaistais ar insulinu.

Sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje požymiai yra šie:

- drebulys, prakaitavimas, didelis nerimas, dažni širdies susitraukimai;
- alkis, galvos skausmas, pakitęs matymas;
- pakitusi nuotaika ar sutrikusi orientacija.

Ką daryti sumažėjus cukraus kiekiui kraujyje arba pastebėjus kurį nors iš aukščiau išvardytų požymių, pasakys gydytojas.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vartojant Forxiga

Dažnas (gali pasireikšti iki 1 žmogaus iš 10):

- lytinių organų (varpos ar makšties) infekcija (pienligė) (galimi jos požymiai yra dirginimas, niežulys, neįprastos išskyros ar kvapas);
- nugaros skausmas;
- padidėjęs šlapimo kiekis ar padažnėjęs šlapinimasis;
- pakitęs cholesterolio ar kraujo riebalų kiekis (nustatomas tyrimais);
- pakitęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis (nustatomas tyrimais);
- galvos svaigimas.

Nedažnas (gali pasireikšti iki 1 žmogaus iš 100):

- troškulys;
- vidurių užkietėjimas;
- naktiniai prabudimai šlapintis;
- sausa burna;
- sumažėjęs kūno svoris;
- pakitę laboratoriniai kraujo rodikliai (pvz., kreatinino ar šlapalo kiekis);
- susilpnėjusi inkstų funkcija.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Forxiga

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant lizdinės plokštelės ar dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Forxiga sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dapagliflozinas.
Kiekvienoje Forxiga 5 mg plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra dapagliflozino propanediolo monohidrato kiekis, atitinkantis 5 mg dapagliflozino.
Kiekvienoje Forxiga 10 mg plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra dapagliflozino propanediolo monohidrato kiekis, atitinkantis 10 mg dapagliflozino.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - tabletės šerdyje: mikrokristalinė celiuliozė (E460i), bevandenė laktozė (žr. 2 skyrių „Forxiga sudėtyje yra laktozės“), krosprovidonas (E1202), silicio dioksidas (E551), magnio stearatas (E470b);
 - plėvelėje: polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), makrogolis 3350, talkas (E553b), geltonas geležies oksidas (E172).

Forxiga išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Forxiga 5 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos apvalios, 0,7 cm skersmens. Jos pažymėtos vienoje pusėje „5“, kitoje – „1427“.
- Forxiga 10 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, rombo formos, maždaug 1,1 x 0,8 cm įstrižainių. Jos pažymėtos vienoje pusėje „10“, kitoje – „1428“.

Forxiga 5 mg ir Forxiga 10 mg tabletės tiekiamos aliumininėse lizdinėse plokštelėse po 14, 28 arba 98 plėvele dengtas tabletes neperforuotose kalendorinėse lizdinėse plokštelėse ir po 30x1 arba 90x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Į Lietuvą gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Vokietija

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Jungtinė Karalystė

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Šis pakuotės lapelis paskutiniį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

IV priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Natrio gliukozės 2 nešiklio (angl. *Sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2) inhibitoriai kartu su dieta ir mankšta skiriami pacientams, sergantiems 2 tipo diabetu; jie vartojami vieni arba kartu su kitais vaistais nuo diabeto.

2016 m. kovo mėn. kanagliflozino registruotojas Europos vaistų agentūrai (EMA) pranešė apie maždaug 2 kartus didesnę (palyginti su placebo grupe) apatinių galūnių amputacijos atvejų skaičių kanagliflozino gydytų tiriamųjų grupėje, atliekant dar neužbaigtą registruotojo finansuojamą širdies ir kraujagyslių sistemos (ŠKS) reiškinį tyrimą CANVAS. Be to, atlikus šiuo metu tebevykdomo inkstų veiklos sutrikimų tyrimo CANVAS-R, kuriame dalyvaujantys pacientai panašūs į dalyvaujančius tyrime CANVAS, duomenų analizę, nustatyta amputacijos atvejų skaičiaus pokyčių.

Atsižvelgdamas į EMA gautą informaciją, nepriklausomas tyrimų CANVAS ir CANVAS-R duomenų stebėjimo komitetas (IDMC), kuris turi galimybę susipažinti su visais išskoduotais su ŠKS susijusiais gydymo rezultatais ir saugumo duomenimis, rekomendavo tęsti tyrimą, taip pat imtis veiksmų šiai galimai rizikai sumažinti ir tinkamai informuoti dalyvius apie šią riziką.

2016 m. balandžio 15 d. Europos Komisija (EK) inicijavo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą; Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) buvo paprašyta įvertinti duomenų apie amputacijos atvejus poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, naudos ir rizikos santykiui, taip pat įvertinti, ar tai yra su visa šių vaistų klase susijusi problema, ir iki 2017 m. kovo 31 d. pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų keisti atitinkamų registracijos pažymėjimų sąlygų, juos panaikinti, sustabdyti jų galiojimo, ar juos reikėtų palikti galioti, ir ar nėra būtinybės taikyti laikinąsias priemones, siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą šių vaistinių preparatų vartojimą.

2016 m. gegužės 2 d. buvo išplatintas tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kuriuo siekta sveikatos priežiūros specialistus informuoti apie tai, kad atliekant kanagliflozino klinikinį tyrimą, buvo nustatytas du kartus didesnis apatinių galūnių (daugiausia kojos piršto) amputacijos atvejų skaičius; be to, atkreiptas dėmesys į tai, kad reikia informuoti pacientus apie nuolatinės prevencinės pėdų priežiūros svarbą. Šiame pranešime sveikatos priežiūros specialistų taip pat buvo prašoma apsvarstyti galimybę nutraukti pacientų, kuriems prasidėję reiškiniai, dėl kurių vėliau tenka atlikti amputaciją, gydymą šiuo vaistu.

Be to, PRAC laikėsi nuomonės, jog negalima atmesti galimybės, kad tai yra visiems šios klasės vaistams būdingas poveikis, kadangi visų SGLT2 inhibitorių veikimo principas toks pats, o galimas veikimo mechanizmas, dėl kurio padidėja amputacijos rizika, nežinomas, ir esminės priežasties, kurią būtų galima susieti tik su tais vaistais, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, šiuo metu neįmanoma nustatyti. Dėl šios priežasties 2016 m. liepos 6 d. EK rekomendavo išplėsti šią procedūrą, į ją įtraukiant visus įregistruotus SGLT2 inhibitorių klasės preparatus.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Apsvarstęs visus turimus duomenis, PRAC nusprendė, kad gausėjantys tyrimų CANVAS ir CANVAS-R duomenys apie amputacijos atvejus patvirtina padidėjusią amputacijos riziką vartojant kanaglifloziną; mažai tikėtina, kad nustatytą amputacijos rizikos kanagliflozino ir placebo grupėse skirtumą lėmė atsitiktinumas. PRAC taip pat nusprendė, kad arba vaistų, kurių sudėtyje yra dapagliflozino ir empagliflozino, klinikinį tyrimų ir jų priežiūros po pateikimo rinkai laikotarpiu surinktų duomenų apie amputacijos atvejus nepateikta tiek daug, kiek jų buvo pateikta apie vaistus, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, arba renkant tuos duomenis buvo tam tikrų apribojimų.

PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad šiuo metu neįmanoma nustatyti esminės nustatytų amputacijos rizikos pokyčių priežasties, kurią būtų galima susieti būtent su vaistais, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, bet ne kitais šios klasės preparatais. Visų šios klasės vaistų veikimo būdas toks pat, o patvirtinto veikimo mechanizmo, kuris būtų būdingas tik kanagliflozinui, nėra. Todėl veikimo mechanizmas, iš kurio būtų galima suprasti, kuriems pacientams kyla tokia rizika, vis dar neaiškus.

PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad lig šiol padidėjusi amputacijos rizika išryškėjo tik atliekant kanagliflozino tyrimus, bet šiuo metu vis dar atliekamas vienas didelis dapagliflozino poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai tyrimas (DECLARE), o atlikus didelį empagliflozino poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai (EMPA-REG) tyrimą, sistemingų amputacijos atvejų nenustatyta. Taigi, šiuo metu neįmanoma nustatyti, ar padidėjusi amputacijos rizika yra visų šios klasės vaistų keliami rizika, ar ne.

Todėl, apsvaustęs visus pateiktus duomenis, atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad pirmiau išvardytų preparatų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, bet nusprendė, kad reikia keisti visų įregistruotų SGLT2 inhibitorių preparato informacinius dokumentus, juos papildant informacija apie apatinių galutinių amputacijos riziką, o į rizikos valdymo planą reikia įtraukti papildomą farmakologinio budrumo veiklą. Tyrimus CANVAS ir CANVAS-R numatoma užbaigti 2017 m., o tyrimus CREDENCE ir DECLARE – 2020 m. Galutinė šių tyrimų analizė, išskodavus jų duomenis, suteiks išsamesnės informacijos apie SGLT2 inhibitorių naudos ir rizikos santykį, ypač apatinių galūnių amputacijos riziką.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvaustė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl A priede išvardytų preparatų;
- PRAC peržiūrėjo visus registruotojų pateiktus duomenis, susijusius su apatinių galūnių amputacijos rizika pacientams, kurie nuo 2 tipo cukrinio diabeto gydomi natrio gliukozės 2 nešiklio (SGLT2) inhibitoriais;
- PRAC laikėsi nuomonės, jog turimi tyrimų CANVAS ir CANVAS-R duomenys apie amputacijos atvejus patvirtina, kad gydymas kanagliflozinu gali turėti įtakos apatinių galūnių, daugiausia kojos piršto, amputacijos rizikos padidėjimui;
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad veikimo mechanizmas, iš kurio būtų galima suprasti, kuriems pacientams kyla tokia rizika, vis dar neaiškus;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad šiuo metu neįmanoma nustatyti esminės nustatytų amputacijos rizikos pokyčių priežasties, kurią būtų galima susieti būtent su vaistais, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, bet ne kitais šios klasės preparatais;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad arba vaistų, kurių sudėtyje yra dapagliflozino ir empagliflozino, klinikinių tyrimų ir jų priežiūros po pateikimo rinkai laikotarpiu surinktų duomenų apie amputacijos atvejus nepateikta tiek daug, kiek jų buvo pateikta apie vaistus, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, arba renkant duomenis apie šiuos reiškinius buvo tam tikrų apribojimų;
- todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad tai gali būti visų šios klasės vaistų keliami rizika;

- kadangi nepavyko nustatyti jokių konkrečių rizikos veiksnių, išskyrus bendro pobūdžio amputacijos rizikos veiksnius, kurie gali paskatinti tokių reiškinį vystymąsi, PRAC rekomendavo informuoti pacientus apie nuolatinę prevencinę pėdų priežiūrą ir patarti jiems nuolat vartoti pakankamai skysčių siekiant išvengti amputacijos;
- todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad į visų A priede nurodytų preparatų informacinius dokumentus reikėtų įtraukti informaciją apie apatinių galūnių amputacijos riziką kartu su įspėjimu, kuriuo būtų atkreiptas sveikatos priežiūros specialistų ir pacientų dėmesys į nuolatinės prevencinės pėdų priežiūros svarbą. Įspėjimas dėl kanagliflozino taip pat apima informaciją apie tai, kad išsivysčius reiškiniams, dėl kurių vėliau tenka atlikti amputaciją, galima apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą šiuo vaistu. Į kanagliflozino preparato informacinius dokumentus apatinių galūnių (daugiausia kojos piršto) amputacija taip pat įtraukta kaip nepageidaujama reakcija į vaistą;
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad reikėtų surinkti papildomos informacijos apie amputacijos atvejus naudojant atitinkamas klinikinių tyrimų pranešimo apie individualius atvejus formas (CRF), tolesnio stebėjimo po pateikimo rinkai klausimynus, naudojant bendrus MedDRA terminų, kuriuos rekomenduojama vartoti pranešant apie reiškinį, dėl kurių vėliau tenka atlikti amputaciją, sąrašus, taip pat atlikti atitinkamas didelių tyrimų, įskaitant poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai tyrimus, duomenų metaanalizes. Reikėtų atitinkamai atnaujinti visus rizikos valdymo planus – dėl jų ne vėliau kaip per mėnesį nuo Europos Komisijos sprendimo paskelbimo reikia pateikti paraišką dėl atitinkamos variacijos;

taigi, PRAC priėjo prie išvados, kad A priede nurodytų preparatų, kurių sudėtyje yra SGLT2 inhibitorių, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įgyvendinti sutarti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, o į rizikos valdymo planą turi būti įtraukta informacija apie papildomą farmakologinio budrumo veiklą.

Todėl PRAC rekomendavo pripažinti, kad pirmiau minėtų A priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių atitinkamų preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyrių pakeitimai išdėstyti PRAC rekomendacijos III priede, registracijos pažymėjimo sąlygų keitimas yra pagrįstas.

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria visoms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Bendroji išvada

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ir Synjardy naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, bet turi būti padaryti pirmiau nurodyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ir Synjardy registracijos pažymėjimų sąlygas.