

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Forxiga 5 mg comprimate filmate
Forxiga 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Forxiga 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține dapagliflozin propanediol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 5 mg .

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat de 5 mg conține lactoză anhidră 25 mg.

Forxiga 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține dapagliflozin propanediol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 10 mg .

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat de 10 mg conține lactoză anhidră 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Forxiga 5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, biconvexe, rotunde galbene, cu diametrul de 0,7 cm, inscripționate cu “5” pe o parte și cu “1427” pe cealaltă parte.

Forxiga 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, biconvexe, în formă de romb, galbene, cu dimensiuni diagonale de aproximativ 1,1 x 0,8 cm, inscripționate cu “10” pe o parte și cu “1428” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Forxiga este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, sub formă de:

Monoterapie

Dacă dieta și exercițiile fizice nu asigură un control corespunzător al glicemiei la pacienți la care utilizarea metforminului nu este adecvată din cauza intoleranței.

Tratament adjuvant asociat

În asociere cu alte medicamente care scad concentrația plasmatică de glucoză, inclusiv insulina, atunci când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic corespunzător (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile referitoare la diverse asocieri).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Monoterapie și tratament adjuvant asociat

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, atât în cazul monoterapiei, cât și ca tratament adjuvant asociat cu alte medicamente care scad concentrația plasmatică de glucoză, inclusiv insulina. Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei (vezi pct 4.5 și 4.8).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții care au insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Utilizarea Forxiga nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă (pacienți cu clearance al creatininei [ClCr] < 60 ml/min sau cu rata estimată a filtrării glomerulare [RFG_e] < 60 ml/min/1,73 m², vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

Nu se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Vârstnici (≥ 65 ani)

În general, nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă. Trebuie luate în considerare funcția renală și riscul depleției volemice (vezi pct. 4.4 și 5.2). Din cauza experienței terapeutice limitate la pacienți cu vârsta de 75 ani și peste, inițierea tratamentului cu dapagliflozin nu este recomandată la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea dapagliflozin la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Forxiga se poate administra pe cale orală, o dată pe zi, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Comprimatele vor fi înghițite întregi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Forxiga nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Utilizare la pacienți cu insuficiență renală

Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții care au insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2). Din grupul subiecților cu insuficiență renală moderată (pacienți cu ClCr < 60 ml/min sau RFG_e < 60 ml/min/1,73 m²) o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin a avut reacții adverse legate de creșterea concentrației plasmatică a creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian (PTH) și hipotensiune arterială, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Utilizarea Forxiga nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă (pacienți cu

ClCr < 60 ml/min sau RFGe < 60 ml/min/1,73 m²). Forxiga nu a fost studiat în insuficiența renală severă (ClCr < 30 ml/min sau RFGe < 30 ml/min/1,73 m²) sau în stadiul terminal al bolii renale (BRTS).

Se recomandă monitorizarea funcției renale, după cum urmează:

- Înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2)
- Înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic
- În cazul unei funcții renale apropiată de stadiul moderat al insuficienței renale, de cel puțin 2-4 ori pe an. Dacă funcția renală scade sub ClCr < 60 ml/min sau RFGe < 60 ml/min/1,73 m², tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

Utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică

Experiența obținută din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată. Expunerea la dapagliflozin este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Utilizare la pacienți cu risc de depleție volemică, hipotensiune arterială și/sau dezechilibre electrolitice

Din cauza mecanismului său de acțiune, dapagliflozin crește diureza, fapt asociat cu scăderea moderată a tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1), care poate fi mai pronunțată la pacienții cu concentrații foarte mari ale glucozei sanguine.

Utilizarea dapagliflozin nu este recomandată la pacienții la care se administrează tratament cu diuretice de ansă (vezi pct. 4.5.) sau care au depleție volemică, de exemplu din cauza bolilor acute (cum sunt bolile gastrointestinale).

Se recomandă atenție în cazul pacienților la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de dapagliflozin constituie un risc, cum sunt pacienții cu boli cardiovasculare cunoscute, pacienții aflați sub tratament cu medicamente anti-hipertensive, cu antecedente de hipotensiune arterială sau pacienții vârstnici.

Pentru pacienții tratați cu dapagliflozin, în cazul unor afecțiuni intercurrente care pot duce la depleție volemică, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurare a tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit) și a electroliților. Întreruperea temporară a tratamentului cu dapagliflozin se recomandă la pacienții care dezvoltă depleție volemică până la corectarea acesteia (vezi pct. 4.8).

Cetoacidoza diabetică

Cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri amenințătoare de viață, au fost raportate în studiile clinice și după punerea pe piață la pacienții aflați în timpul tratamentului cu inhibitori SGLT2, inclusiv dapagliflozin. Într-un număr de cazuri, manifestarea a fost atipică cu doar o creștere moderată a valorilor glucozei în sânge, sub 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu există date dacă CAD este mai susceptibilă să apară la doze mai mari de dapagliflozin.

Riscul cetoacidozei diabetice trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzație de sete intensă, dificultate în respirație, confuzie, stare neobișnuită de oboseală sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă aceste simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

La pacienții unde CAD a fost suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. În ambele cazuri, tratamentul cu dapagliflozin poate fi reînceput de îndată ce starea pacientului a fost stabilizată.

Înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin, antecedentele pacientului care pot predispuce la cetoacidoză trebuie luate în considerare.

Pacienții care pot prezenta un risc mai mare de CAD sunt pacienții cu funcție beta-celulară scăzută, (de exemplu pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu nivele scăzute ale peptidului C sau diabet autoimun latent la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care limitează aportul alimentar sau deshidratare severă, pacienții pentru care dozele de insulină sunt reduse și pacienții cu necesar crescut de insulină din cauza afecțiunilor medicale acute, intervenții chirurgicale sau abuzului de alcool etilic. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

La pacienții cu CAD în antecedente aflați în timpul tratamentului cu inhibitor de SGLT2 reînceperea tratamentului cu inhibitor SGLT2 nu este recomandată, în cazul în care un alt factor clar de precipitare a fost identificat și rezolvat.

Siguranța și eficacitatea dapagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu au fost stabilite iar dapagliflozin nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 1. Datele limitate din studiile clinice sugerează că CAD apare în mod frecvent atunci când pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sunt tratați cu inhibitori SGLT2.

Infecții ale tractului urinar

Infecțiile tractului urinar au fost raportate mai frecvent în asociere cu dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo într-o analiză cumulativă cu durata de până la 24 săptămâni (vezi pct. 4.8). Pielonefrita a fost mai puțin frecventă și a apărut cu o frecvență similară la comparator. Excreția urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a tratamentului cu dapagliflozin trebuie luată în considerare atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Pacienții vârstnici au o probabilitate mai mare de a avea disfuncție renală și/sau de a fi tratați cu medicamente anti-hipertensive care pot cauza modificări ale funcției renale, cum sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și antagoniștii receptorilor de tip 1 pentru angiotensina II (ARA). Aceleași recomandări, referitoare la funcția renală sunt valabile pentru pacienții vârstnici ca în cazul tuturor pacienților (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8 și 5.1).

Din grupul subiecților cu vârsta ≥ 65 ani, o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin a avut reacții adverse legate de disfuncția sau insuficiența renală comparativ cu placebo. Cea mai frecvent raportată reacție adversă legată de funcția renală a fost creșterea valorilor creatininei plasmatică, care a fost trecătoare și reversibilă în majoritatea cazurilor (vezi pct. 4.8).

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de apariție a depleției volemice și sunt mai susceptibili de a fi tratați cu diuretice. Din grupul subiecților cu vârsta ≥ 65 ani, o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin a prezentat reacții adverse legate de depleția volemică (vezi pct. 4.8).

Experiența terapeutică la pacienții de 75 ani sau mai vârstnici este limitată. Inițierea tratamentului cu dapagliflozin la această categorie de pacienți nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență cardiacă

Experiența în insuficiența cardiacă clasa I-II NYHA este limitată și nu există experiență obținută în studiile clinice efectuate cu dapagliflozin administrat în insuficiența cardiacă clasa III-IV NYHA.

Utilizare la pacienții tratați cu pioglitazonă

În timp ce o relație cauzală între tratamentul cu dapagliflozin și neoplasmul vezicii urinare este puțin probabilă (vezi pct. 4.8 și 5.3), ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea dapagliflozin la pacienții tratați concomitent cu pioglitazonă. Datele epidemiologice disponibile pentru pioglitazonă

sugerează un risc ușor crescut de apariție a neoplasmului vezicii urinare la pacienții diabetici tratați cu pioglitazonă.

Hematocrit crescut

Creșterea hematocritului a fost observată în timpul tratamentului cu dapagliflozin (vezi pct. 4.8); de aceea, trebuie administrat cu precauție la pacienții cu hematocrit deja crescut.

Amputații ale membrelor inferioare

O creștere a cazurilor de amputație a membrelor inferioare (în principal, a degetului de la picior) a fost observată în studiile clinice pe termen lung în curs de desfășurare, cu un alt inhibitor al SGLT2. Nu se cunoaște dacă acest lucru constituie un efect de clasă. Este importantă consilierea tuturor pacienților diabetici în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

Asocieri nestudiate

Dapagliflozin nu a fost studiat în asociere cu analogi ai peptidului 1 asemănător glucagonului (GLP-1).

Determinari urinare de laborator

Testul glucozei în urină va fi pozitiv pentru pacienții care iau Forxiga, din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului

Lactoză

Comprimatele conțin lactoză anhidră. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

Dapagliflozin poate potența efectul diuretic al tiazidei și diureticelor de ansă și poate crește riscul de deshidratare și hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

Insulina și secretagogii ai insulinei

Insulina și secretagogii insulinei de tipul sulfonilureicelor, provoacă hipoglicemie. De aceea, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau secretagog al insulinei pentru reducerea riscului de hipoglicemie, în cazul administrării în asociere cu dapagliflozin (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice

Metabolizarea dapagliflozin are loc în principal prin glucuronoconjugare mediată de UDP glucuronoziltransferaza 1A9 (UGT1A9).

În studiile *in vitro*, dapagliflozin nu a avut acțiune inhibitoare asupra izoenzimelor (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ale citocromului P450, și nici acțiune inductoare asupra izoenzimelor CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4. De aceea, nu se anticipează ca dapagliflozin să modifice eliminarea metabolică a medicamentelor administrate concomitent care sunt metabolizate prin intermediul acestor enzime.

Efectul altor medicamente asupra dapagliflozin

Studiile privind interacțiunile efectuate la subiecți sănătoși, care au utilizat în principal un design cu doză unică, sugerează că farmacocinetica dapagliflozin nu este modificată de către metformin, pioglitazonă, sitagliptin, glimepirid, vogliboză, hidroclorotiazidă, bumetanid, valsartan sau simvastatină.

După administrarea dapagliflozin concomitent cu rifampicină (un inductor al mai multor transportori activi și al unor enzime care contribuie la metabolizarea medicamentelor) s-a observat o scădere cu

22 % a expunerii sistemice la dapagliflozin (ASC), dar fără efect semnificativ clinic asupra excreției urinare a glucozei în 24 ore. Nu se recomandă ajustarea dozelor. Nu se așteaptă un efect clinic relevant cu alți inductori (de exemplu carbamazepină, fenitoină, fenobarbital).

După administrarea dapagliflozin concomitent cu acid mefenamic (un inhibitor al UGT1A9) s-a observat o creștere cu 55 % a expunerii sistemice la dapagliflozin, dar fără efect semnificativ clinic asupra excreției urinare a glucozei în 24 ore. Nu se recomandă ajustarea dozelor.

Efectul dapagliflozin asupra altor medicamente

În studiile privind interacțiunile efectuate la subiecți sănătoși, care au utilizat în principal un design cu doză unică, dapagliflozin nu a modificat farmacocinetica metforminului, pioglitazonei, sitagliptinei, glimepiridei, hidroclorotiazidei, bumetanidului, valsartanului, digoxinei (un substrat al P-gp) sau warfarinei (S-warfarină, un substrat al izoenzimei CYP2C9), dar nici efectele anticoagulante ale warfarinei, măsurate prin INR. Administrarea asociată a unei singure doze de dapagliflozin 20 mg și simvastatină (un substrat al izoenzimei CYP3A4) a determinat o creștere de 19% a ASC pentru simvastatină și o creștere de 31 % a ASC pentru simvastatină acidă. Creșterea expunerilor la simvastatină și simvastatină acidă nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic.

Alte interacțiuni

Efectele fumatului, regimului alimentar, produselor pe bază de plante și ale consumului de alcool etilic asupra farmacocineticii dapagliflozin nu au fost studiate.

Interferența cu testul 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

Monitorizarea controlului glicemic cu testul 1,5-AG nu este recomandată deoarece valorile 1,5 AG sunt incerte în evaluarea controlului glicemic la pacienții care iau inhibitori SGLT2. Se recomandă utilizarea metodelor alternative pentru monitorizarea controlului glicemic.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date despre utilizarea dapagliflozin la gravide. Studiile efectuate la șobolani au evidențiat un efect toxic asupra dezvoltării rinichilor în intervalul de timp care corespunde trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină la om (vezi pct. 5.3). De aceea, utilizarea dapagliflozin nu este recomandată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

După identificarea unei sarcini, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dapagliflozin și/sau metaboliții săi se elimină în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat eliminarea dapagliflozin/metaboliților săi în lapte, precum și existența unor efecte mediate farmacologic asupra puilor alăptați (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Dapagliflozin nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Efectul dapagliflozin asupra fertilității la om nu a fost studiat. La șobolani masculi și femele, dapagliflozin nu a avut niciun efect asupra fertilității la niciuna dintre dozele testate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Forxiga nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie preveniți în legătură cu riscul de hipoglicemie atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau insulină.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Într-o analiză cumulativă prestabilită care a inclus 13 studii controlate cu placebo, 2360 subiecți au fost tratați cu dapagliflozin 10 mg și la 2295 s-a administrat placebo.

Cea mai frecvent raportată reacție adversă a fost hipoglicemia, care a depins de tipul tratamentului de fond utilizat în fiecare studiu. Frecvența episoadelor minore de hipoglicemie a fost similară între grupurile de tratament, inclusiv pentru placebo, cu excepția studiilor care au folosit tratamente adjuvante asociate cu sulfonilureice (SU) și tratamente adjuvante asociate cu insulină. Tratamentele asociate cu sulfonilureice și tratamentele adjuvante asociate cu insulină au fost însoțite de rate mai mari ale hipoglicemiei (vezi mai jos *Hipoglicemia*).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost identificate în studiile clinice controlate cu placebo. Niciuna dintre acestea nu a fost legată de doza administrată. Reacțiile adverse enumerate în continuare sunt clasificate în funcție de frecvență și clasa de aparate, sisteme și organe (*system organ class* - SOC). Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1. Reacțiile adverse din studiile controlate cu placebo^a

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente [*]	Frecvente [*]	Mai puțin frecvente ^{**}	Rare
<i>Infecții și infestări</i>		Vulvo-vaginită, balanită și infecții genitale înrudite ^{*,b,c} Infecție a tractului urinar ^{*,b,d}	Infecție fungică ^{**}	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Hipoglicemie (atunci când s-a utilizat împreună cu SU sau insulină) ^b		Depleție volemică ^{b,c} Sete ^{**}	Cetoacidoza diabetică ⁱ
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Amețeală		
<i>Tulburări gastrointestinale</i>			Constipație ^{**} Xerostomie ^{**}	
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Dorsalgie [*]		
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Disurie Poliurie ^{*,f}	Nicturie ^{**} Insuficiență renală ^{**,b}	
<i>Tulburări ale sistemului de reproducere și ale</i>			Pruruit vulvo-vaginal ^{**} Pruruit genital ^{**}	

<i>sânului</i>				
<i>Investigații diagnostice</i>		Creștere a hematocritului ^g Scăderea clearance-ului creatininei ^b Dislipidemie ^h	Creștere a concentrației plasmatică a creatininei ^{.*.b} Creștere a concentrației plasmatică a ureei ^{**} Scăderea în greutate ^{**}	

^aTabelul prezintă datele obținute într-un interval de maxim 24 săptămâni (pe termen scurt) indiferent de tratamentul de salvare pentru menținerea glicemiei.

^bVezi subpunctele corespunzătoare de mai jos pentru informații suplimentare.

^cVulvo-vaginita, balanita și infecțiile genitale înrudite includ, de exemplu, următorii termeni preferați predefiniți: infecție micotică vulvo-vaginală, infecție vaginală, balanită, infecție genitală fungică, candidoză vulvo-vaginală, vulvo-vaginită, balanită candidozică, candidoză genitală, infecție genitală, infecție genitală masculină, infecție peniană, vulvită, vaginită bacteriană, abces vulvar.

^dInfecția tractului urinar include următorii termeni preferați, listați în ordinea frecvenței raportate: infecție a tractului urinar, cistită, infecție a tractului urinar cu Escherichia, infecție a tractului genito-urinar, pielonefrită, trigonită, uretrită, infecție renală și prostatită.

^eDepleția volemică include, de exemplu, termenii preferați predefiniți: deshidratare, hipovolemie, hipotensiune arterială.

^fPoliuria include termenii preferați: polachiurie, poliurie, creștere a cantității de urină

^gModificările medii ale hematocritului față de nivelul inițial au fost de 2,30 % pentru dapagliflozin 10 mg versus -0,33 % pentru placebo. Valori ale hematocritului >55 % au fost raportate la 1,3 % din subiecții tratați cu dapagliflozin 10 mg versus 0,4 % pentru subiecții tratați cu placebo.

^hModificarea procentuală medie față de momentul inițial pentru dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo, a fost: colesterol total 2,5 % versus 0,0 %, colesterol HDL 6,0 % versus 2,7 %; colesterol LDL 2,9 % versus -1,0 %; trigliceride -2,7 % versus -0,7 %

ⁱ Vezi pct 4.4

*Raportate la ≥ 2 % dintre subiecții și ≥ 1 % mai mult și la cel puțin 3 subiecți în plus tratați cu dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo.

**Raportate de investigator ca fiind posibil legate, probabil legate sau legate de tratamentul studiului și raportate la $\geq 0,2$ % dintre subiecți și $\geq 0,1$ % mai frecvent și la cel puțin 3 subiecți în plus din grupul celor tratați cu dapagliflozin 10 mg comparativ comparativ cu placebo.

Descrierea anumitor reacții adverse

Hypoglicemia

Frecvența hipoglicemiei a depins de tipul tratamentului de fond utilizat în fiecare studiu.

Pentru studiile cu dapagliflozin în monoterapie, ca tratament adjuvant cu metformin sau ca tratament adjuvant cu sitagliptin (cu sau fără metformin), frecvența episoadelor minore de hipoglicemie a fost similară (< 5 %) între grupurile de tratament, inclusiv în cel cu placebo până la 102 săptămâni de tratament. În toate studiile, episoadele majore de hipoglicemie au fost mai puțin frecvente și comparabile între grupurile tratate cu dapagliflozin și cele la care s-a administrat placebo. Studiile în care a fost utilizat tratamentul adjuvant asociat cu sulfonilureice sau cu insulină au avut incidențe mai mari ale hipoglicemiei (vezi pct. 4.5).

Într-un studiu cu tratament adjuvant asociat cu glimepirid, la săptămânile 24 și 48, episoadele minore de hipoglicemie au fost raportate mai frecvent în grupul tratat cu dapagliflozin 10 mg plus glimepirid (6,0 % și, respectiv, 7,9 %) decât în cel la care s-a administrat placebo plus glimepirid (2,1 % și, respectiv, 2,1 %).

Într-un studiu cu tratament adjuvant asociat cu insulină, episoade majore de hipoglicemie au fost raportate la 0,5 % și 1,0 % dintre subiecții tratați cu dapagliflozin 10 mg plus insulină la săptămânile 24 și, respectiv, 104 și la 0,5 % dintre subiecții din grupurile la care s-a administrat placebo plus insulină la săptămânile 24 și 104. Episoade minore de hipoglicemie au fost raportate la săptămânile 24

și 104, la 40,3 % și respectiv 53,1 % dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg plus insulină și la 34,0 % și 41,6 % dintre subiecții la care s-a administrat placebo plus insulină.

Într-un studiu cu tratament adjuvant asociat cu metformin și o sulfoniluree, cu durata de până la 24 de săptămâni, nu au fost raportate episoade majore de hipoglicemie. Episoade minore de hipoglicemie au fost raportate la 12,8 % dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg plus metformin și o sulfoniluree și la 3,7 % dintre subiecții la care s-a administrat placebo plus metformin și o sulfoniluree.

Depleția volemică

Reacțiile legate de depleția volemică (incluzând cazurile raportate de deshidratare, hipovolemie sau hipotensiune arterială) au fost raportate la 1,1 % și 0,7 % dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo; reacții grave au apărut la < 0,2 % dintre subiecți, cu o distribuție echilibrată între grupurile la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și placebo (vezi pct. 4.4).

Vulvo-vaginita, balanita și infecțiile genitale înrudite

Vulvo-vaginita, balanita și infecțiile genitale înrudite au fost raportate la 5,5 % și 0,6 % dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. Majoritatea infecțiilor au fost de intensitate ușoară până la moderată, iar subiecții au răspuns la tratamentul standard administrat inițial și au determinat numai în cazuri rare întreruperea tratamentului cu dapagliflozin. Aceste infecții au fost mai frecvente la femei (8,4 % și 1,2 % pentru dapagliflozin și, respectiv, placebo), iar subiecții cu antecedente au fost mai susceptibili de a avea o infecție recurentă.

Infecțiile tractului urinar

Infecțiile tractului urinar au fost raportate mai frecvent pentru dapagliflozin 10 mg în comparație cu placebo (4,7 % față de 3,5 %; vezi pct 4.4). Majoritatea infecțiilor au fost ușoare până la moderate, iar subiecții au răspuns la tratamentul standard administrat inițial, și au determinat numai în cazuri rare întreruperea tratamentului cu dapagliflozin. Aceste infecții au fost mai frecvente la femei, iar subiecții cu antecedente au fost mai susceptibili de a avea o infecție recurentă.

Creșterea creatininei

Reacțiile adverse referitoare la creșterea concentrației creatininei au fost grupate (de exemplu scăderea clearance-ului creatininei renale, insuficiență renală, creșterea concentrației de creatinină serică și scăderea ratei filtrării glomerulare). Acest grup de reacții a fost raportat la 3,2 % și 1,8 % din pacienții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. La pacienții cu funcție renală ușoară sau insuficiență renală moderată (RFGe la momentul inițial < 60 ml/min/1,73 m²) acest grup de reacții fost raportat la 1,3 % și 0,8 % din pacienții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. Aceste reacții au fost mai frecvente la pacienții cu RFGe la momentul inițial ≥ 30 și < 60 ml/min/1.73m² (18,5% dapagliflozin 10 mg versus 9,3 % placebo).

Evaluarea suplimentară a pacienților care au avut reacții adverse legate de funcția renală a demonstrat că cei mai mulți dintre ei au avut modificări ale concentrației creatininei serice de ≤ 0.5 mg/dl față de valoarea inițială. Creșterile valorilor creatininei au fost în general trecătoare în timpul tratamentului continuu sau reversibile după întreruperea tratamentului.

Hormonul paratiroidian (PTH)

Au fost observate creșteri mici ale concentrațiilor plasmatice ale PTH cu creșteri mai mari la subiecții cu concentrații plasmatice inițiale mai mari ale PTH. Determinările densității minerale osoase la pacienții cu funcție renală normală sau ușor diminuată nu au indicat pierderea masei osoase de-a lungul unei perioade de tratament de doi ani.

Afectiuni maligne

În timpul studiilor clinice, procentul global al subiecților prezentând tumori maligne sau nespecificate a fost similar între cei la care s-a administrat dapagliflozin (1,50 %) și cei la care s-a administrat placebo/comparator (1,50 %) și nu au existat semnale de carcinogenitate sau mutagenitate în datele obținute la animale (vezi pct. 5.3). Când se iau în considerare cazurile de tumori aparute la nivelul

diferitelor sisteme și organe, riscul relativ asociat cu dapagliflozin a fost mai mare de 1 pentru unele tumori (vezică urinară, prostată, sân) și sub 1 pentru altele (de exemplu, hematologice și limfatic, ovar, tract reno-urinar), nerezultând un risc global crescut de tumori asociate cu administrarea dapagliflozin. La nivelul niciunui dintre sisteme și organe riscul nu a fost crescut/scăzut statistic semnificativ. Luând în considerare lipsa depistării de tumori în studiile non-clinice, precum și durata scurtă între prima expunere la medicament și diagnosticarea tumorii, o relație cauzală este considerată puțin probabilă. Deoarece dezechilibrul numeric în cazul cancerelor de vezică urinară, de sân și de prostată trebuie luat în considerare cu atenție, acesta va fi studiat suplimentar în studiile post-autorizare.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici (≥ 65 ani)

La subiecții cu vârsta ≥ 65 ani, reacțiile adverse legate de disfuncția sau insuficiența renală au fost raportate la 7,7 % dintre subiecții tratați cu dapagliflozin și 3,8 % din subiecții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4). Cea mai frecventă reacție adversă legată de funcția renală a fost creșterea valorilor concentrațiilor plasmatiche ale creatininei. Majoritatea acestor reacții au fost trecătoare și reversibile. La subiecții cu vârsta ≥ 65 ani, reacțiile adverse legate de depleția volemică, cel mai frecvent raportate ca hipotensiune arterială, au fost raportate la 1,7 % și 0,8 % dintre subiecții tratați cu dapagliflozin și, respectiv, subiecții la care s-a administrat placebo (vezi pct 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Dapagliflozin nu a determinat efecte toxice la subiecți sănătoși după administrare în doze orale unice de până la 500 mg (de 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om). Acești subiecți au prezentat glucoză decelabilă în urină pentru un interval de timp a cărui durată a depins de doză (cel puțin 5 zile în cazul dozei de 500 mg), fără să fie raportate episoade de deshidratare, hipotensiune arterială sau dezechilibre electrolitice, și fără un efect semnificativ clinic asupra intervalului QTc. Incidența hipoglicemiei a fost similară cu placebo. În studiile clinice în care s-au administrat doze zilnice unice de până la 100 mg (de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om) timp de 2 săptămâni la subiecți sănătoși și la subiecți cu diabet zaharat de tip 2, incidența hipoglicemiei a fost puțin mai mare decât cea înregistrată pentru placebo și nu a depins de doza administrată. Frecvența reacțiilor adverse, inclusiv a deshidratării sau hipotensiunii arteriale, a fost similară cu cea observată după administrarea placebo și nu s-au înregistrat modificări semnificative clinic, dependente de doză, ale parametrilor de laborator, inclusiv ale electroliților plasmatici și ale biomarkerilor funcției renale.

În cazul unui supradozaj, trebuie inițiat un tratament suportiv adecvat, în conformitate cu starea clinică a pacientului. Eliminarea dapagliflozin prin hemodializă nu a fost studiată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabet, alte antidiabetice orale, exclusiv insulina, codul ATC: A10BX09

Mecanism de acțiune

Dapagliflozin este un inhibitor foarte puternic (K_i : 0,55 nM), selectiv și reversibil al co-transportorului 2 de sodiu/glucoză (SGLT2).

SGLT2 este exprimat selectiv în rinichi și expresia nu a fost detectată în mai mult de 70 de alte țesuturi, incluzând ficat, mușchi scheletici, țesut adipos, sân, vezică urinară și creier. SGLT2 este transportorul principal responsabil de reabsorbția glucozei din filtratul glomerular înapoi în circulație. În ciuda hiperglicemiei prezente în diabetul zaharat de tip 2, reabsorbția glucozei filtrate continuă. Dapagliflozin îmbunătățește atât glicemia à jeun, cât și pe cea post-prandială prin reducerea reabsorbției renale a glucozei, urmată de excreția urinară a acesteia. Această excreție a glucozei (efect glicozuric) se observă după administrarea primei doze, continuă în întregul interval de 24 de ore dintre administrări și este susținută pe toată durata tratamentului. Cantitatea de glucoză eliminată de către rinichi prin acest mecanism depinde de concentrația plasmatică a glucozei și de RFG. Dapagliflozin afectează producția normală endogenă de glucoză ca răspuns la hipoglicemie. Dapagliflozin acționează independent de secreția și acțiunea insulinei. Îmbunătățirea evaluării modelului homeostatic pentru funcția celulelor beta (HOMA beta-cell) a fost observată în studiile clinice efectuate cu Forxiga.

Excreția urinară a glucozei (glicozuria) indusă de dapagliflozin se asociază cu pierderi calorice și reducerea greutății corporale. De asemenea, inhibarea transportului concomitent al glucozei și sodiului de către dapagliflozin se asociază cu un ușor efect diuretic și natriureză tranzitorie.

Dapagliflozin nu inhibă alți transportori ai glucozei importanți pentru transportul acesteia spre țesuturile periferice și este de > 1400 ori mai selectiv pentru SGLT2 comparativ cu SGLT1, principalul transportor intestinal responsabil pentru absorbția glucozei.

Efecte farmacodinamice

Creșteri ale cantității de glucoză excretată în urină au fost observate la subiecții sănătoși și la cei cu diabet zaharat de tip 2 după administrarea dapagliflozin. Aproximativ 70 g glucoză au fost excretate zilnic prin urină (corespunzătoare la 280 kcal/zi) după administrarea unei doze de dapagliflozin de 10 mg/zi la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 timp de 12 săptămâni. Dovezi ale excreției susținute de glucoză au fost observate la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg/zi timp de 2 ani.

De asemenea, această excreție urinară a glucozei indusă de dapagliflozin determină o diureză osmotică și creșteri ale volumului urinar la subiecți cu diabet zaharat de tip 2. Creșterile volumului urinar observate la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu dapagliflozin 10 mg s-au menținut la 12 săptămâni și au ajuns până la aproximativ 375 ml/zi. Creșterea volumului urinar s-a asociat cu o creștere ușoară și tranzitorie a excreției urinare a sodiului, dar care nu s-a asociat cu modificarea concentrațiilor plasmatiche ale acestui electrolit.

De asemenea, excreția urinară a acidului uric a crescut tranzitor (pentru 3-7 zile) și a fost însoțită de o reducere susținută a concentrației plasmatiche de acid uric. La 24 săptămâni, reducerile concentrațiilor plasmatiche de acid uric au fost cuprinse între -48,3 și -18,3 micromoli/l (-0,87 și -0,33 mg/dl).

Eficacitate și siguranță clinică

Pentru evaluarea eficacității și siguranței Forxiga, s-au efectuat 13 studii clinice dublu-orb, randomizate, controlate care au inclus 6362 subiecți cu diabet zaharat de tip 2; 4273 subiecți din aceste studii au fost tratați cu dapagliflozin. Douăsprezece studii au avut o perioadă de tratament de 24 săptămâni, 8 dintre acestea cu extensii pe termen lung cuprinse între 24 și 80 săptămâni (până la o

durată totală a studiului de 104 săptămâni) și un studiu a avut o durată de 52 săptămâni cu o extensie pe termen lung de 52 și 104 săptămâni (durată totală a studiului de 208 săptămâni). Durata medie a diabetului zaharat a fost cuprinsă între 1,4 și 16,9 ani. Dintre subiecți, cincizeci și doi la sută (52 %) prezentau insuficiență renală ușoară și 11 % prezentau insuficiență renală moderată. Cincizeci și unu la sută (51%) dintre subiecți au fost de sex masculin, 84 % de rasă albă, 9 % asiatici, 3 % de culoare și 4 % aparțineau altor grupe rasiale. Optzeci la sută (80 %) dintre subiecți au avut un indice de masă corporală (IMC) ≥ 27 . În plus, două studii controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni au fost efectuate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 fără un control adecvat și hipertensiune arterială.

Controlul glicemic

Monoterapie

Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni (cu o perioadă de extensie suplimentară) a fost efectuat pentru a evalua siguranța și eficacitatea monoterapiei cu Forxiga la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 fără un control adecvat. Tratamentul cu dapagliflozin administrat o dată pe zi a determinat reduceri semnificative statistice ($p < 0,0001$) ale HbA1c comparativ cu placebo (Tabelul 2).

În perioada de extensie, reducerile HbA1c s-au menținut până în săptămâna 102 (modificare medie ajustată față de valorile inițiale de -0,61 %, și -0,17 % pentru dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo).

Tabelul 2. Rezultatele la săptămâna 24 (LOCF^a) ale unui studiu cu dapagliflozin administrat în monoterapie, controlat cu placebo

	Monoterapie	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Valoare inițială (medie)	8,01	7,79
Modificare față de valorile inițiale ^c	-0,89	-0,23
Diferență față de placebo ^c	-0,66*	
(ÎI 95 %)	(-0,96, -0,36)	
Subiecți (%) care au obținut:		
HbA1c < 7 %		
Ajustat în funcție de valorile inițiale	50,8 [§]	31,6
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	94,13	88,77
Modificare față de valorile inițiale ^c	-3,16	-2,19
Diferență față de placebo ^c	-0,97	
(ÎI 95 %)	(-2,20, 0,25)	

^aLOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (*last observation carried forward, LOCF*)

^bToți subiecții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin o doză din medicația dublu-orb a studiului în timpul perioadei dublu-orb de evaluare pe termen scurt

^cMedia pătratică minimă ajustată în funcție de valoarea inițială

* valoarea $p < 0,0001$ comparativ cu placebo

[§] Neevaluat pentru semnificația statistică ca rezultat al procedurii succesive de testare a criteriilor secundare de evaluare

Tratament asociat

Într-un studiu cu durata de 52 săptămâni, cu control activ, de non-inferioritate (cu o perioadă de extensie de 52 și 104 săptămâni), Forxiga a fost evaluat ca tratament adjuvant asociat cu metformin comparativ cu o sulfoniluree (glipizid) ca tratament adjuvant asociat cu metformin la subiecți cu control glicemic inadecvat (HbA1c $> 6,5$ % și ≤ 10 %). Rezultatele au demonstrat o reducere medie similară a HbA1c înregistrată între momentul inițial și săptămâna 52, comparativ cu glipizid, dovedindu-se astfel non-inferioritatea (Tabelul 3). La săptămâna 104, modificarea medie ajustată față de valorile inițiale a HbA1c a fost de -0,32 % pentru dapagliflozin și -0,14 % pentru glipizid. La

săptămâna 208, modificarea medie ajustată față de valorile inițiale a HbA1c a fost de -0,10% pentru dapagliflozin și 0,20% pentru glipizid. La 52, 104 și 208 săptămâni, un procent semnificativ mai mic de subiecți din grupul tratat cu dapagliflozin (3,5 %, 4,3 % și respectiv 5,0 %) a prezentat cel puțin un episod de hipoglicemie comparativ cu grupul tratat cu glipizid (40,8 %, 47,0 % și, respectiv, 50,0 %). Proporția subiecților rămași în studiu la săptămâna 104 și săptămâna 208 a fost de 56,2 % și 39,7 % pentru grupul tratat cu dapagliflozin și de 50,0 % și 34,6 % pentru grupul tratat cu glipizid.

Tabelul 3. Rezultatele din săptămâna 52 (LOCF^a) ale unui studiu cu control activ, care a comparat dapagliflozin și glipizid ca tratament adjuvant asociat la metformin

Parametru	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Valoare inițială (medie)	7,69	7,74
Modificare față de valorile inițiale ^c	-0,52	-0,52
Diferență față de glipizid + metformin ^c (Î 95 %)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	88,44	87,60
Modificare față de valorile inițiale ^c	-3,22	1,44
Diferență față de glipizid + metformin ^c (Î 95 %)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^aLOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (*last observation carried forward, LOCF*)

^bSubiecți randomizați și tratați, la care s-au efectuat evaluarea inițială și cel puțin o evaluare ulterioară a eficacității

^cMedia pătratică minimă ajustată în funcție de valoarea inițială

^dNon-inferior comparativ cu glipizid + metformin

* valoarea $p < 0,0001$

Dapagliflozin administrat ca tratament adjuvant asociat cu metformin, glimepirid, metformin și o sulfoniluree, sitagliptin (cu sau fără metformin) sau insulină a dus la obținerea unor reduceri semnificative statistic ale HbA1c la 24 săptămâni, comparativ cu subiecții la care s-a administrat placebo ($p < 0,0001$; Tabelele 4, 5 și 6).

Reducerea HbA1c observată în săptămâna 24 s-a menținut în studiile cu tratament adjuvant asociat (glimepirid și insulină) după evaluarea datelor de la 48 săptămâni (glimepirid) și până la săptămâna 104 (insulină). În săptămâna 48 atunci când dapagliflozin a fost adăugat la sitagliptin (cu sau fără metformin), modificarea medie ajustată față de momentul inițial pentru dapagliflozin 10 mg și placebo a fost -0,30 % și, respectiv 0,38 %. Pentru studiul cu tratament adjuvant asociat cu metformin, reducerile HbA1c s-au menținut până la săptămâna 102 (modificare medie ajustată față de valorile inițiale de -0,78 % și 0,02 % pentru 10 mg și, respectiv, placebo). Pentru insulină, reducerile HbA1c la săptămâna 104 (cu sau fără medicament hipoglicemiant oral suplimentar), au fost de -0,71 % și -0,06 % modificare medie ajustată față de valorile inițiale pentru dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. La săptămânile 48 și 104, doza de insulină a rămas stabilă în comparație cu valorile inițiale la subiecții tratați cu dapagliflozin 10 mg la o doză medie de 76 UI/zi. Creșterea medie la grupul la care s-a administrat placebo a fost de 10,5 UI/zi și 18,3 UI/zi față de valorile inițiale (doza medie de 84 și 92 UI/zi) la săptămânile 48 și, respectiv, 104. Proporția subiecților rămași în studiu la săptămâna 104 a fost de 72,4 % pentru grupul tratat cu dapagliflozin 10 mg și de 54,8 % pentru grupul la care s-a administrat placebo.

Tabelul 4. Rezultatele din săptămâna 24 (LOCF^a) ale studiilor cu dapagliflozin în asociere cu metformin sau sitagliptin (cu sau fără metformin), controlate cu placebo.

	Tratament combinat			
	Metformin ¹		Inhibitor DPP-4 (sitagliptin ²) ± Meformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Valoare inițială (medie)	7,92	8,11	7,90	7,97
Modificare față de valorile inițiale ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Diferență față de placebo ^c (Î 95%)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
Subiecți (%) care au obținut:				
HbA1c < 7%				
Ajustat în funcție de valorile inițiale	40,6**	25,9		
Greutate corporală (kg)				
Valoare inițială (medie)	86,28	87,74	91,02	89,23
Modificare față de valorile inițiale ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Diferență față de placebo ^c (Î 95%)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

¹Metformin ≥ 1500 mg/zi;

²sitagliptin 100mg/zi

^aLOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (*last observation carried forward, LOCF*)

^bToți subiecții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin o doză din medicația dublu-orb a studiului în timpul perioadei dublu-orb de evaluare pe termen scurt

^cMedia pătratică minimă ajustată în funcție de valoarea inițială

*valoarea p < 0,0001 față de placebo + medicament hipoglicemiant oral

**valoarea p < 0,05 față de placebo + medicament hipoglicemiant oral

Tabelul 5 Rezultatele studiilor controlate cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, care au urmărit dapagliflozin administrat în asociere cu sulfoniluree (glimepirid) sau metformin și o sulfoniluree

	Tratament combinat			
	Sulfoniluree (glimepirid ¹)		Sulfoniluree + Metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Valoare inițială (medie)	8,07	8,15	8,08	8,24
Modificare față de valorile inițiale ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Diferență față de placebo ^c (Î 95 %)	-0,68*		-0,69*	
	(-0,86, -0,51)		(-0,89, -0,49)	
Subiecți (%) care au obținut: HbA1c < 7 % (LOCF)^d				
Ajustat în funcție de valorile inițiale	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Greutate corporală (kg) (LOCF)^d				
Valoare inițială (medie)	80,56	80,94	88,57	90,07
Modificare față de valorile inițiale ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Diferență față de placebo ^c (Î 95 %)	-1,54*		-2,07*	
	(-2,17, -0,92)		(-2,79, -1,35)	

¹glimepirid 4 mg/zi;

²Metformin (formulări cu eliberare imediată sau prelungită) ≥1500 mg/zi plus doza maximă tolerată, care trebuie să fie cel puțin jumătate din doza maximă, a unei sulfoniluree pentru cel puțin 8 săptămâni înaintea înrolării.

^a Subiecți randomizați și tratați, la care s-au efectuat evaluarea inițială și cel puțin o evaluare ulterioară a eficacității

^b Coloanele 1 și 2, HbA1c a fost analizată utilizând LOCF (a se vedea nota de subsol d); Coloanele 3 și 4, HbA1c a fost analizată utilizând LRM (a se vedea nota de subsol e)

^c Media pătratică minimă ajustată în funcție de valoarea inițială

^d LOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (*last observation carried forward, LOCF*)

^e LRM: Analiza măsurătorilor longitudinale repetate

* valoarea p < 0,0001 față de placebo + medicament(e) hipoglicemiant(e) oral(e)

Tabelul 6. Rezultatele din Săptămâna 24 (LOCF^a) ale unui studiu controlat cu placebo, care a urmărit dapagliflozin în combinație cu insulină (administrată singură sau împreună cu medicamente hipoglicemiante orale)

Parametru	Dapagliflozin 10 mg + insulină ± medicamente hipoglicemiante orale²	Placebo + insulină ± medicamente hipoglicemiante orale²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Valoare inițială (medie)	8,58	8,46
Modificare față de valorile inițiale ^c	-0,90	-0,30
Diferență față de placebo ^c (Î 95 %)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	94,63	94,21
Modificare față de valorile inițiale ^c	-1,67	0,02
Diferență față de placebo ^c (Î 95 %)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Doză zilnică medie de insulină (UI)¹		
Valoare inițială (medie)	77,96	73,96
Modificare față de valorile inițiale ^c	-1,16	5,08
Diferență față de placebo ^c (Î 95 %)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Subiecți cu o reducere a dozei zilnice medii de insulină de cel puțin 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (*last observation carried forward, LOCF*) (înainte de sau chiar în data primei creșteri a dozei de insulină, dacă a fost necesară)

^bToți subiecții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin o doză din medicația dublu-orb a studiului în timpul perioadei dublu-orb de evaluare pe termen scurt

^cMedia pătratică minimă ajustată în funcție de valoarea inițială și prezența medicamentului hipoglicemiant oral

*valoarea $p < 0,0001$ față de placebo + insulină ± medicament hipoglicemiant oral

**valoarea $p < 0,05$ față de placebo + insulină ± medicament hipoglicemiant oral

¹Creșterea dozei de insulină administrată (inclusiv a insulinei cu durată scurtă de acțiune, intermediară și bazală) a fost permisă doar dacă subiecții au îndeplinit criteriile prestabilite pentru glicemia à jeun.

²Cincizeci la sută% dintre subiecți erau tratați inițial cu insulină în monoterapie; 50 % erau tratați pe lângă insulină cu unul sau două medicamente hipoglicemiante orale. Din acest al doilea grup, 80 % erau tratați numai cu metformin, 12 % erau tratați cu metformin și un medicament sulfonilureic, iar restul erau tratați cu alte medicamente hipoglicemiante orale.

Glicemia à jeun

Tratamentul cu dapagliflozin 10 mg administrat în monoterapie sau în combinație cu metformin, glimepirid, metformin și o sulfoniluree, sitagliptin (cu sau fără metformin) sau insulină a determinat reduceri semnificative statistic ale glicemiei à jeun (între -1,90 și -1,20 mmol/l [între -34,2 și -21,7 mg/dl]) comparativ cu placebo (între -0,33 și 0,21 mmol/l [între -6,0 și 3,8 mg/dl]). Acest efect a fost observat în săptămâna 1 de tratament și s-a menținut în studiile care s-au prelungit până în săptămâna 104.

Glicemia post-prandială

Tratamentul cu dapagliflozin 10 mg administrat în asociere cu glimepirid a determinat reduceri semnificative statistic ale glicemiei înregistrate la 2 ore post-prandial, la 24 săptămâni, și care s-au menținut până în săptămâna 48.

Tratamentul cu dapagliflozin 10 mg administrat în asociere cu sitagliptin (cu sau fără metformin) a determinat reduceri ale glicemiei înregistrate la 2 ore post-prandial, la 24 săptămâni, și care s-au menținut până în săptămâna 48.

Greutatea corporală

Dapagliflozin 10 mg administrat în asociere cu metformin, glimepirid, metformin și o sulfoniluree, sitagliptin (cu sau fără metformin) sau insulină a dus la reduceri semnificative statistic ale greutății corporale la 24 săptămâni ($p < 0,0001$; Tabelele 4 și 5). Aceste efecte au fost menținute în studiile desfășurate pe termen lung. La 48 săptămâni, diferența pentru dapagliflozin administrat în asociere cu sitagliptin (cu sau fără metformin) comparativ cu placebo, a fost -2,22 kg. La 102 săptămâni, diferența pentru dapagliflozin administrat în asociere cu metformin comparativ cu placebo, sau administrat în asociere cu insulină comparativ cu placebo a fost -2,14 și, respectiv, -2,88 kg.

Dapagliflozin administrat în asociere cu metformin într-un studiu cu control activ, de non-inferioritate, a determinat o reducere semnificativă statistic a greutății corporale comparativ cu glipizid de -4,65 kg la 52 săptămâni ($p < 0,0001$, Tabelul 3) care s-a menținut la 104 și 208 săptămâni (-5,06 kg și respectiv -4,38 kg).

Un studiu cu durata de 24 săptămâni care a inclus 182 subiecți diabetici și în care s-a folosit absorbtometria duală cu raze X (DXA) pentru evaluarea compoziției corporale, a demonstrat reduceri ale greutății corporale și ale masei adipoase corporale măsurată cu ajutorul DXA, în cazul administrării dapagliflozin 10 mg împreună cu metformin comparativ cu placebo plus metformin, mai degrabă decât pierderi lichidiene sau reduceri ale țesuturilor slabe. Tratamentul cu Forxiga plus metformin a dus la o reducere numerică a țesutului adipos visceral față de tratamentul cu placebo plus metformin într-un substudiu care a folosit imagistica prin rezonanță magnetică nucleară.

Tensiunea arterială

Într-o analiză pre-specificată cumulată a 13 studii clinice controlate cu placebo, tratamentul cu dapagliflozin 10 mg a dus la o variație a tensiunii arteriale sistolice față de valorile inițiale de -3,7 mmHg, iar a celei diastolice de -1,8 mmHg, comparativ cu reducerile observate în grupul tratat cu placebo, de -0,5 mmHg pentru tensiunea sistolică și -0,5 mmHg pentru cea diastolică, în săptămâna 24. Reduceri similare au fost observate până la 104 săptămâni.

În două studii controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, un total de 1062 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 fără un control adecvat și hipertensiune arterială (în ciuda tratamentului stabil preexistent cu un ACE-I sau ARB într-unul din studii și un ACE-I sau ARB plus tratament antihipertensiv suplimentar în celălalt studiu) au fost tratați cu dapagliflozin 10 mg sau placebo. În săptămâna 12 pentru ambele studii, dapagliflozin 10 mg plus tratamentul antidiabetic obișnuit a determinat îmbunătățirea HbA1c și reducerea tensiunii sistolice controlate cu placebo cu o medie de 3,1 mmHg și, respectiv 4,3 mmHg.

Siguranța cardiovasculară

A fost realizată o meta-analiză a evenimentelor cardiovasculare observate în programul de dezvoltare clinică. În acest program, 34,4 % dintre subiecți au avut antecedente de boli cardiovasculare (cu excepția hipertensiunii arteriale) la includerea în studiu și 67,9 % aveau hipertensiune arterială. Episoadele cardiovasculare au fost confirmate de către o comisie independentă de evaluare. Criteriul de evaluare final principal a fost reprezentat de intervalul până la primul eveniment cu una dintre următoarele evoluții: deces de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral, infarct miocardic (IM) sau spitalizare pentru angină instabilă. Episoadele primare au apărut cu o frecvență de 1,62 % pe pacient-an la subiecții tratați cu dapagliflozin și 2,06 % la subiecții cu tratament comparator, pe pacient-an. Riscul relativ pentru comparația dintre dapagliflozin și comparator a fost 0,79 (interval de încredere 95 % [II]: 0,58; 1,07), indicând astfel că în această analiză Forxiga nu s-a asociat cu o creștere a riscului cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Decesul de cauză cardiovasculară, IM și accidentul vascular cerebral au fost observate cu un risc relativ de 0,77 (II 95 %: 0,54, 1,10).

Pacienți cu insuficiență renală

Insuficiența renală moderată (RFG_e ≥ 30 și < 60 ml/min/1,73 m²)

De asemenea, eficacitatea dapagliflozin a fost evaluată separat într-un studiu dedicat care a inclus subiecți diabetici cu insuficiență renală moderată (252 subiecți cu RFG_e medie 45 ml/min/1,73 m²).

Variația medie a HbA1c față de valorile inițiale la săptămâna 24 a fost -0,44 % și -0,33 % pentru dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo.

Pacienții cu o valoare inițială a HbA1c ≥ 9 %

Într-o analiză pre-specificată a subiecților cu o valoare inițială a HbA1c ≥ 9 %, tratamentul cu dapagliflozin 10 mg a dus la o reducere semnificativă statistic a HbA1c la săptămâna 24 ca o monoterapie (modificare medie ajustată față de momentul inițial: -2,04 % și 0,19 % pentru dapagliflozin 10 mg și respectiv placebo) și ca tratament asociat la metformin (modificare medie ajustată față de momentul inițial: -1,32 % și -0,53 % pentru dapagliflozin și, respectiv, placebo)

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu dapagliflozin la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, dapagliflozin a avut o absorbție bună și rapidă. Concentrațiile plasmatiche maxime (C_{max}) ale dapagliflozin au fost atinse de regulă în primele 2 ore după administrarea à jeun. Media geometrică a C_{max} pentru dapagliflozin la starea de echilibru și valorile ASC_t obținute după dozele zilnice unice de 10 mg dapagliflozin au fost 158 ng/ml și, respectiv, 628 ng h/ml. Biodisponibilitatea orală absolută a dapagliflozin după administrarea unei doze de 10 mg este de 78 %. Administrarea cu o masă bogată în grăsimi a redus C_{max} a dapagliflozin cu până la 50 % și a prelungit T_{max} cu aproximativ 1 oră, dar nu a modificat ASC comparativ cu administrarea à jeun. Se consideră că aceste modificări nu sunt semnificative clinic. De aceea, Forxiga poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Dapagliflozin se leagă de proteine în proporție de aproximativ 91 %. Legarea de proteine nu a fost modificată în diverse stări morbide (de exemplu insuficiență renală sau hepatică). Volumul mediu de distribuție a dapagliflozin la starea de echilibru a fost de 118 litri.

Metabolizare

Dapagliflozin suferă un proces important de metabolizare, în urma căruia rezultă în principal dapagliflozin 3-O-glucuronid, care este un metabolit inactiv. Dapagliflozin 3-O-glucuronid sau alți metaboliti nu contribuie la efectele hipoglicemizante. Formarea dapagliflozin 3-O-glucuronid este mediată de UGT1A9, o enzimă prezentă în ficat și rinichi, iar metabolizarea mediată de CYP a reprezentat la om o cale minoră de eliminare.

Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al dapagliflozin a fost 12,9 ore după o doză orală unică de dapagliflozin 10 mg administrată la subiecți sănătoși. Clearance-ul total sistemic mediu al dapagliflozin administrat intravenos a fost 207 ml/min. Dapagliflozin și metabolii săi se elimină în principal prin excreție urinară, forma nemodificată a medicamentului reprezentând mai puțin de 2 %. După administrarea unei doze de 50 mg de [^{14}C]-dapagliflozin, 96 % a fost recuperată, 75 % în urină și 21 % în materiile fecale. În materiile fecale, aproximativ 15 % din doză a fost excretată sub forma medicamentului nemodificat.

Linearitate

Expunerea la dapagliflozin a crescut direct proporțional cu creșterea dozei de dapagliflozin în intervalul dintre 0,1 și 500 mg, iar farmacocinetica sa nu s-a modificat odată cu trecerea timpului după administrarea zilnică repetată până la 24 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

La starea de echilibru (20 mg dapagliflozin o dată pe zi timp de 7 zile), subiecții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (determinată prin metoda clearance-ului plasmatic al iohexol) au avut expuneri sistemice medii la dapagliflozin cu 32 %, 60 % și, respectiv, 87 % mai mari decât cele ale subiecților cu diabet zaharat de tip 2 și funcție renală normală. La starea de echilibru, excreția urinară a glucozei în 24 de ore a depins în foarte mare măsură de funcția renală, iar la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 și funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară, moderată sau gravă au fost eliminate urinar 85, 52, 18 și, respectiv, 11 g de glucoză/zi. Efectul hemodializei asupra expunerii la dapagliflozin nu este cunoscut.

Insuficiența hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clase Child-Pugh A și B), C_{max} medie și ASC ale dapagliflozin au fost cu până la 12 % și, respectiv, 36 % mai mari decât la subiecții sănătoși din grupul de control. Aceste diferențe nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic. La subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C) C_{max} medie și ASC ale dapagliflozin au fost cu 40 % și, respectiv, 67 % mai mari decât la subiecții sănătoși din grupul de control.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu există o creștere semnificativă clinic a expunerii determinată doar de vârstă la subiecții cu vârsta de până la 70 ani. Cu toate acestea, se poate anticipa o creștere a expunerii determinată de reducerea funcției renale asociată cu înaintarea în vârstă. Nu există suficiente date pentru formularea unor concluzii referitoare la expunerea pacienților cu vârsta > 70 ani.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica medicamentului la copii și adolescenți nu a fost studiată.

Sex

S-a estimat că ASC_{ss} medie a dapagliflozin este cu aproximativ 22% mai mare la femei decât la bărbați.

Rasă

Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic între expunerile sistemice înregistrate la rasa albă, populația de culoare sau asiatică.

Greutate corporală

S-a observat că expunerea la dapagliflozin scade odată cu creșterea greutății corporale. În consecință, pacienții cu greutate corporală redusă pot avea o expunere mai mare și cei cu greutate corporală crescută pot avea o expunere diminuată. Cu toate acestea, aceste diferențe privind expunerea nu au fost considerate semnificativ clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen și fertilitatea. Dapagliflozin nu a indus tumori la șoareci sau șobolani, la niciuna dintre dozele evaluate în studii de carcinogenitate cu durata de doi ani.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Administrarea directă a dapagliflozin la șobolani tineri recent înțărcați și expunerea indirectă din ultima perioadă a gestației (intervale de timp care corespund trimestrelor al doilea și al treilea ale unei sarcini umane, din punct de vedere al maturării renale) și din timpul alăptării se asociază cu creșterea incidenței și/sau severității dilatațiilor bazinetului sau tubulilor renali la descendenți.

Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă, atunci când dapagliflozin a fost administrat direct la șobolani tineri între zilele 21 și 90 postnatale, dilatațiile bazinetului și tubulilor renali au fost raportate la toate dozele; expunerile puilor la cea mai mică doză testată au fost ≥ 15 ori decât doza maximă

recomandată la om. Aceste observații s-au asociat cu creșteri ale greutateii rinichilor și hipertrofie renală macroscopică, observate la toate dozele administrate și dependente de doză. Dilatațiile bazinetului și tubulilor renali observate la animalele tinere nu au fost complet reversibile în perioada de recuperare de aproximativ 1 lună.

Într-un studiu separat privind dezvoltarea pre- și post-natală, femelelor gestante de șobolani li s-a administrat medicamentul din ziua 6 a gestației și până în ziua 21 postnatală, iar puii au fost expuși indirect *in utero* și pe toată durata alăptării. (Un studiu satelit a fost efectuat pentru evaluarea expunerilor la dapagliflozin prin lapte și la pui.) La descendenții adulți ai femelelor tratate s-a observat o creștere a incidenței sau severității dilatațiilor bazinetului renal, deși numai în cazul celei mai mari doze testate (expunerile asociate materne și ale puilor la dapagliflozin au fost de 1415 ori și, respectiv, 137 ori mai mari decât valorile înregistrate la om la doza maximă recomandată). Toxicitatea apărută asupra dezvoltării, a fost limitată la reducerea greutateilor corporale ale puilor asociată cu doza, și s-a observat numai la doze ≥ 15 mg/kg/zi (asociată cu expuneri ale puilor care sunt ≥ 29 ori decât valorile înregistrate la om la doza maximă recomandată). Toxicitatea maternă a fost evidentă doar pentru cea mai mare doză testată și a fost limitată la reduceri pasagere ale greutateii corporale și consumului alimentar după administrare. Nivelul la care nu s-au observat reacții adverse (*no observed adverse effect level* - NOAEL) pentru toxicitatea asupra dezvoltării, cea mai mică doză testată, se asociază cu o expunere maternă sistemică multiplă care este de aproximativ 19 ori mai mare decât valoarea înregistrată la om după administrarea dozei maxime recomandate.

În studiile suplimentare privind dezvoltarea embrio-fetală la șobolani și iepuri, dapagliflozin a fost administrat în intervale corespunzătoare celor mai importante perioade de organogeneză ale fiecărei specii. La iepuri nu s-au observat nici efecte toxice materne, nici asupra dezvoltării la nicio doză testată; cea mai mare doză testată se asociază cu o expunere sistemică multiplă de aproximativ 1191 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om. La șobolani, dapagliflozin nu a fost nici letal pentru embrion, nici teratogen la expuneri de până la 1441 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460i)

Lactoză anhidră

Crospovidonă (E1202)

Dioxid de siliciu (E551)

Stearat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic (E1203)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

Oxid galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere Alu/Alu

Ambalaje cu 14, 28 și 98 comprimate filmate în blistere neperforate de tip calendar

Ambalaje cu 30x1 și 90x1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Forxiga 5 mg comprimate filmate

EU/1/12/795/001 14 comprimate filmate

EU/1/12/795/002 28 comprimate filmate

EU/1/12/795/003 98 comprimate filmate

EU/1/12/795/004 30 x 1 (unitate dozată) comprimate filmate

EU/1/12/795/005 90 x 1 (unitate dozată) comprimate filmate

Forxiga 10 mg comprimate filmate

EU/1/12/795/006 14 comprimate filmate

EU/1/12/795/007 28 comprimate filmate

EU/1/12/795/008 98 comprimate filmate

EU/1/12/795/009 30 x 1 (unitate dozată) comprimate filmate

EU/1/12/795/010 90 x 1 (unitate dozată) comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

12 Noiembrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Marea Britanie

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul nivelului Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajază să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Forxiga 5 mg comprimate filmate
dapagliflozin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține dapagliflozin propanediol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30x1 comprimate filmate
90x1 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/795/001 14 comprimate filmate
EU/1/12/795/002 28 comprimate filmate
EU/1/12/795/003 98 comprimate filmate
EU/1/12/795/004 30 x 1 (unitate dozată) comprimate filmate
EU/1/12/795/005 90 x 1 (unitate dozată) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

forxiga 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 10 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Forxiga 10 mg comprimate filmate
dapagliflozin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține dapagliflozin propanediol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30x1 comprimate filmate
90x1 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/795/006 14 comprimate filmate
EU/1/12/795/007 28 comprimate filmate
EU/1/12/795/008 98 comprimate filmate
EU/1/12/795/009 30 x 1 (unitate dozată) comprimate filmate
EU/1/12/795/010 90 x 1 (unitate dozată) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Forxiga 10 mg

17 IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE PERFORATE PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE 5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Forxiga 5 mg comprimate
dapagliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE PERFORATE PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE 10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Forxiga 10 mg comprimate
dapagliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER NEPERFORAT DE TIP CALENDAR 5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Forxiga 5 mg comprimate
dapagliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni Marți Miercuri Joi Vineri Sâmbătă Duminică

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER NEPERFORAT DE TIP CALENDAR 10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Forxiga 10 mg comprimate
dapagliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni Marți Miercuri Joi Vineri Sâmbătă Duminică

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Forxiga 5 mg comprimate filmate **Forxiga 10 mg comprimate filmate** dapagliflozin

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Forxiga și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Forxiga
3. Cum să luați Forxiga
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Forxiga
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Forxiga și pentru ce se utilizează

Forxiga conține substanța activă dapagliflozin. Aceasta aparține unei grupe de medicamente numite “antidiabetice orale”.

- Acestea sunt medicamente care se administrează pentru diabetul zaharat, pe cale orală.
- Acestea acționează prin diminuarea cantității de zahăr (glucoză) din sângele dumneavoastră.

Forxiga se utilizează la pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) pentru tratamentul unui tip de diabet zaharat numit “diabet zaharat de tip 2”. “Diabetul zaharat de tip 2” este tipul de diabet care debutează de regulă după ce înaintați în vârstă. Dacă aveți diabet zaharat tip 2, pancreasul dumneavoastră nu produce suficientă insulină sau corpul dumneavoastră nu este capabil să utilizeze corespunzător insulina produsă. Acest lucru duce la o cantitate ridicată de zahăr în sânge. Forxiga acționează prin eliminarea excesului de zahăr din corpul dumneavoastră prin urină.

- Forxiga este utilizat dacă diabetul dumneavoastră zaharat nu poate fi controlat cu alte medicamente folosite pentru a trata diabetul zaharat, dietă și exerciții fizice.
- Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați numai Forxiga dacă aveți intoleranță la metformin sau împreună cu alte medicamente folosite pentru a trata diabetul zaharat. Acesta poate fi un alt medicament cu administrare orală și/sau insulină, care se administrează prin injecție.

Este important să continuați să urmați recomandările referitoare la dietă și exerciții fizice pe care vi le-au dat medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Forxiga

Nu luați Forxiga:

- dacă sunteți alergic la dapagliflozin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Forxiga, și în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți “diabet zaharat de tip 1” – tipul care debutează de obicei la vârstă tânără și în care organismul dumneavoastră nu produce deloc insulină.
- dacă experimentați scădere rapidă în greutate, greață sau vărsături, durere abdominală, senzație de sete excesivă, respirație rapidă și profundă, stare de confuzie, stare neobișnuită de somnolență sau oboseală, respirație cu miros dulceag, gust metalic sau dulceag în gură sau modificare de miros a urinei sau a transpirației, adresați-vă unui medic sau prezentați-vă la cel mai apropiat spital. Aceste simptome pot fi semnul unei “cetoacidozei diabetice” - o problemă pe care o puteți dobândi în evoluția diabetului zaharat din cauza concentrațiilor crescute de „corpuri cetonice” în urină sau sânge, identificate prin teste. Riscul dezvoltării cetoacidozei diabetice poate crește din cauza prelungirii perioadei postalimentare, consumului excesiv de alcool etilic, deshidratării, reducerii bruște a dozei de insulină sau necesarului crescut de insulină în urma intervențiilor chirurgicale importante sau a bolilor serioase.
- dacă aveți o problemă la nivelul rinichilor – medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați alt medicament.
- dacă aveți o problemă la nivelul ficatului – medicul dumneavoastră poate începe să vă trateze cu o doză mai mică.
- dacă aveți antecedente de boală de inimă severă sau ați avut un accident vascular cerebral.
- dacă sunteți sub tratament cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale (antihipertensive) și aveți antecedente de tensiune arterială mică (hipotensiune arterială). Mai multe informații vă sunt oferite mai jos, la punctul **Forxiga împreună cu alte medicamente**.
- dacă aveți cantități foarte mari ale glucozei în sângele dumneavoastră care pot duce la deshidratare (pierderea unei cantități prea mari de lichide din organism). Semnele prin care se poate manifesta deshidratarea sunt enumerate la începutul punctului 4, “Reacții adverse posibile”. Înainte să luați Forxiga, spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste semne.
- dacă aveți sau începeți să aveți greață (stare de rău), vărsături sau febră sau dacă nu puteți să mâncați sau să consumați lichide. Aceste manifestări pot provoca deshidratare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să opriți tratamentul cu Forxiga până vă reveniți pentru a preveni deshidratarea.
- dacă aveți deseori infecții ale tractului urinar.
- dacă aveți vârsta de 75 de ani sau peste, nu ar trebui să începeți să luați Forxiga.
- dacă luați alte medicamente pentru diabetul zaharat care conțin “pioglitazonă”, nu trebuie să începeți să luați Forxiga.
- dacă aveți o creștere a numărului de celule roșii din sângele dumneavoastră, evidențiată prin analize.

Este important ca toți pacienții cu diabet zaharat, să-și verifice picioarele în mod regulat și să adere la orice alt tip de consiliere în ceea ce privește îngrijirea picioarelor oferită de personalul medical.

Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Forxiga.

Funcția renală

Rinichii dumneavoastră trebuie să fie evaluați înainte de a începe să luați și în timpul tratamentului cu acest medicament.

Glucoza din urină

Din cauza modului în care acționează Forxiga, urina dumneavoastră va fi testată pozitiv pentru zahăr în timp ce urmați tratament cu acest medicament.

Copii și adolescenți

Forxiga nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la aceste categorii de pacienți.

Forxiga împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați oricare alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați un medicament utilizat pentru eliminarea apei din organism (diuretic). Medicul dumneavoastră vă poate cere să opriți tratamentul cu Forxiga. Semnele prin care se poate manifesta pierderea unei cantități prea mari de lichide din organism sunt enumerate la începutul punctului 4 “Reacții adverse posibile”.
- dacă luați alte medicamente care reduc cantitatea de zahăr din sângele dumneavoastră, de tipul insulinei sau al unui medicament “sulfonilureic”. Medicul dumneavoastră poate să reducă dozele acestor alte medicamente, pentru a preveni scăderea exagerată a cantității de zahăr din sânge (hipo-glicemie).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Trebuie să întrerupeți tratamentul cu acest medicament dacă rămâneți gravidă, deoarece acesta nu este recomandat în timpul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cele mai bune modalități de control al glicemiei dumneavoastră pe durata sarcinii.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă doriți să alăptați sau alăptați în timp ce luați acest medicament. Nu folosiți Forxiga dacă alăptați. Nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele uman.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Forxiga nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Administrarea acestui medicament împreună cu alte medicamente numite sulfonilureice sau împreună cu insulina poate duce la scăderi exagerate ale cantităților de zahăr din sânge (hipo-glicemie), care poate cauza simptome cum sunt tremurături, transpirații și tulburări de vedere și poate afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți sau nu folosiți utilaje dacă vă simțiți amețit în timpul tratamentului cu Forxiga.

Forxiga conține lactoză

Forxiga conține lactoză (zahărul din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, contactați-l înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Forxiga

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât trebuie să luați

- Doza recomandată este de un comprimat de 10 mg zilnic.
- Dacă aveți o boală de ficat, medicul dumneavoastră poate începe tratamentul cu o doză de 5 mg în cazul dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră vă va prescrie concentrația potrivită pentru dumneavoastră.

Cum luați acest medicament

- Înghițiți comprimatul întreg, cu jumătate de pahar cu apă.
- Puteți lua comprimatul cu sau fără alimente.
- Puteți lua comprimatul în orice moment al zilei. Cu toate acestea, încercați să-l luați la aceeași oră în fiecare zi. Astfel, vă va fi mai ușor să vă amintiți să-l luați.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande Forxiga în asociere cu alte medicamente care scad zahărul din sângele dumneavoastră. Acestea pot fi medicamente administrate pe cale orală sau insulină care se administrează prin injecție. Amintiți-vă să luați acest(e) alt(e) medicament(e) așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Astfel, veți putea obține cele mai bune rezultate pentru starea dumneavoastră de sănătate.

Dieta și exercițiile fizice

Pentru a ține diabetul zaharat sub control, trebuie să respectați în continuare dieta și regimul de exerciții fizice, chiar dacă luați acest medicament. De aceea, este important să respectați în continuare indicațiile referitoare la dietă și exerciții fizice pe care le-ați primit de la medicul dumneavoastră, farmacist sau asistenta medicală. În particular, dacă urmați o dietă de control al greutatei corporale în diabetul zaharat, continuați-o în timp ce luați Forxiga.

Dacă luați mai mult Forxiga decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate de Forxiga decât trebuie, contactați un medic sau prezentați-vă imediat la un spital. Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului.

Dacă uitați să luați Forxiga

Ce trebuie să faceți dacă uitați să luați un comprimat depinde de intervalul până la administrarea dozei următoare.

- Dacă mai sunt 12 ore sau mai mult până la administrarea dozei următoare, luați o doză de Forxiga imediat ce vă aduceți aminte. Luați doza următoare la ora obișnuită.
- Dacă mai sunt mai puțin de 12 ore până la administrarea dozei următoare, omiteți doza uitată. Apoi luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă de Forxiga pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Forxiga

Nu încetați să luați Forxiga fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Cantitatea de zahăr din sângele dumneavoastră poate crește în lipsa tratamentului cu acest medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Încetați să luați Forxiga și adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- pierderea unei cantități prea mari de lichide din organism (deshidratare), înțâlnită mai puțin frecvent

Acestea sunt semnele deshidratării:

- gură foarte uscată sau cleioasă, senzație intensă de sete
- senzație de somnolență marcată sau oboseală
- eliminare a unei cantități mici de apă (urină) sau lipsă a eliminărilor
- bătăi rapide ale inimii.

- infecții urinare, întâlnite frecvent

Acestea sunt semnele unei infecții urinare grave:

- febră și /sau frisoane
- senzație de arsură la eliminarea apei (urinare)
- durere la nivelul spatelui sau în lateral.

Deși acest semn apare mai puțin frecvent, dacă observați prezența sângelui în urina dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Adresați-vă unui medic sau celui mai apropiat spital dacă prezentați următoarele reacții adverse:

- cetoacidoza diabetică, observată rar (poate afecta până la 1 din 1000 persoane)

Acestea sunt semne ale cetoacidozei diabetice (vezi deasemenea secțiunea 2 Atenționări și precauții):

- creșterea concentrațiilor de “corpi cetonici” în urină sau sânge
- scăderea rapidă în greutate
- greață sau vărsături
- durere abdominală
- senzație de sete excesivă
- respirație rapidă și profundă
- stare de confuzie
- stare neobișnuită de somnolență sau oboseală
- respirație cu miros dulceag, gust metalic sau dulceag în gură sau modificarea de miros a urinei sau a transpirației.

Aceasta poate apărea indiferent de concentrația glucozei din sânge. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu Forxiga.

Adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- valori scăzute ale glicemiei (hipo-glicemie) – atunci când luați acest medicament împreună cu o sulfoniluree sau insulină

Acestea sunt semnele unei valori scăzute a glicemiei:

- tremurături, transpirații, senzație marcată de neliniște, bătăi rapide ale inimii
- senzație de foame, durere de cap, modificări ale vederii
- modificare a dispoziției dumneavoastră sau senzație de confuzie.

Medicul dumneavoastră vă va spune cum să tratați valorile scăzute ale glicemiei și ce trebuie să faceți dacă aveți oricare dintre semnele de mai sus.

Alte reacții adverse în timpul tratamentului cu Forxiga:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecții genitale (candidoze) la nivelul penisului sau vaginului (semnele pot include iritație, mâncărime, secreție vaginală neobișnuită sau miros neobișnuit)
- durere de spate
- eliminare a unei cantități mai mari de apă (urină) decât în mod obișnuit sau necesitatea de a urina mai frecvent
- modificări ale cantităților de colesterol sau grăsimi din sângele dumneavoastră (identificate prin analize)
- modificări ale numărului de celule roșii din sângele dumneavoastră (identificate prin analize)
- amețelă

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- sete
- constipație
- trezire din somn în cursul nopții pentru a urina
- uscăciunea gurii

- scăderea în greutate
- modificări ale analizelor de laborator ale sângelui (de exemplu creatinină sau uree)
- reducerea funcției renale

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Forxiga

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister sau cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Forxiga

- Substanța activă este dapagliflozin.
- Fiecare comprimat filmat (comprimat) de Forxiga 5 mg conține dapagliflozin propanediol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 5 mg .
- Fiecare comprimat filmat (comprimat) de Forxiga 10 mg conține dapagliflozin propanediol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 10 mg .
- Celelalte componente sunt:
 - nucleul comprimatului: celuloză microcristalină (E460i), lactoză anhidră (vezi punctul 2 “Forxiga conține lactoză”), crospovidonă (E1202), dioxid de siliciu (E551), stearat de magneziu (E470b).
 - filmul comprimatului: alcool polivinilic (E1203), dioxid de titan (E171), macrogol 3350, talc (E553b), oxid galben de fier (E172).

Cum arată Forxiga și conținutul ambalajului

- Comprimatele filmate de Forxiga 5 mg sunt rotunde și galbene, cu diametru de 0,7 cm. Sunt inscripționate cu “5” pe o parte și “1427” pe cealaltă parte.
- Comprimatele filmate de Forxiga 10 mg sunt în formă de romb și galbene, cu diagonale de aproximativ 1,1 x 0,8 cm. Sunt inscripționate cu “10” pe o parte și “1428” pe cealaltă parte.

Comprimatele Forxiga 5 mg și Forxiga 10 mg sunt disponibile în cutii a câte 14, 28 sau 98 comprimate filmate conținute în blistere calendar neperforate din aluminiu și în cutii a câte 30x1 sau 90x1 comprimate filmate conținute în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Marea Britanie

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Τηλ: +30 2 106871500

Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

Anexa IV
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) se utilizează în asociere cu dieta și exercițiul fizic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în monoterapie sau în combinație cu alte medicamente antidiabetice.

În Martie 2016 EMA a fost informată de către Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) pentru canagliflozin cu privire la creșterea de două ori a cazurilor de amputație la nivelul membrelor inferioare la pacienții aflați sub tratament cu canagliflozin comparativ cu placebo pentru Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață care a sponsorizat studiul de evaluare cardiovasculară (CV) CANVAS, aflat încă în desfășurare. În plus, o analiză a studiului de evaluare renală CANVAS-R în desfășurare cu o populație similară cu CANVAS a arătat un dezechilibru în ceea ce privește cazurile de amputație.

Ulterior informării primite de la EMA, Comitetul de Monitorizare Independentă a Datelor (CMID) pentru studiile CANVAS și CANVAS-R, care are acces la toate datele de siguranță și toate evenimentele cardiovasculare la decodificarea tratamentului, a recomandat că studiul trebuie să continue, că ar trebui luată în considerare minimalizarea acestui risc potențial și că toți participanții ar trebui informați corespunzător în ceea ce privește acest risc.

Comisia Europeană (CE) a declanșat o procedură în baza Articolului 20 din Regulamentul (CE) Nr 726/2004 din 15 Aprilie 2016; PRAC a fost solicitat pentru evaluarea impactului asupra raportului risc-beneficiu a medicamentelor care conțin canagliflozin, pentru a evalua dacă aceasta este o problemă de clasă și să emită o recomandare până pe 31 Martie 2017 în sensul menținerii, modificării, suspendării sau revocării Autorizațiilor de Punere pe Piață relevante și necesitatea unor măsuri provizorii pentru a asigura siguranța și utilizarea eficientă a acestor medicamente.

O comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHCP) a circulat în 2 Mai 2016 pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății asupra faptului că o incidență de două ori mai mare a amputației membrelor inferioare (în principal a degetelor) a fost observată în studiile clinice cu canagliflozin; în plus a fost subliniată necesitatea consilierii pacienților referitoare la importanța în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a piciorului. Comunicarea a cerut de asemenea profesioniștilor din domeniul sănătății să ia în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care dezvoltă evenimente care pot precede amputația.

În plus, PRAC a considerat că efectul de clasă nu trebuie exclus, deoarece toți inhibitorii SGLT2, au același mecanism de acțiune, și a faptului că mecanismul potențial care duce la un risc crescut de amputație nu este cunoscut, și că o cauză specifică care stă la baza medicamentelor care conțin canagliflozin nu poate fi identificată pentru moment. Ulterior, CE a cerut pe 6 Iulie 2016 extinderea procedurii curente în vederea includerea tuturor medicamentelor autorizate din clasa inhibitorilor SGLT2.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

După ce a analizat toate datele prezentate, PRAC a considerat că datele în ceea ce privește amputațiile din studiul CANVAS și studiul CANVAS-R au confirmat o creștere a riscului de amputație la pacienții aflați în tratament cu canagliflozin; este puțin probabil că diferența în ceea ce privește riscul de amputație observat cu canagliflozin comparativ cu placebo să fie întâmplătoare. PRAC consideră de asemenea că datele din studiile clinice în ceea ce privește amputațiile și supravegherea după punerea pe piață a medicamentelor conținând dapagliflozin și empagliflozin fie nu sunt disponibile în aceeași măsură ca și pentru medicamentele conținând canagliflozin fie au fost unele restricții în ceea ce privește datele colectate.

PRAC a considerat, de asemenea, că în prezent nu este posibil să se identifice o cauză care stă la baza dezechilibrelor observate în riscul de amputație care ar fi în mod specific atribuită medicamentelor care conțin canagliflozin și nu și altor produse din aceeași clasă. Toți componenții clasei au același

mecanism de acțiune și nu a fost confirmat că acest mecanism este specific canagliflozin. Mecanismul de acțiune care ar permite înțelegerea care pacienți sunt la risc este prin urmare încă neclar.

Până în prezent PRAC a observat o apariție a creșterii riscului de amputație în cazul administrării canagliflozin, în același timp un studiu mare de evaluare a evenimentelor cardiovasculare (DECLARE) este încă în desfășurare pentru dapagliflozin și evenimentele referitoare la amputație nu au fost în mod sistematic colectate în cadrul evaluării extinse a evenimentelor cardiovasculare realizate în studiul cu empagliflozin (EMPA-REG). Prin urmare, nu este posibil să se stabilească dacă creșterea riscului de amputație este un efect de clasă sau nu.

Prin urmare, luând în considerare toate datele depuse, având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că balanța risc-beneficiu pentru produsele enumerate mai sus rămâne pozitivă, dar s-a considerat că modificarea informațiilor referitoare la produs pentru toți inhibitorii SGLT2 autorizați prin adăugarea informației referitoare la riscul amputațiilor la nivelul membrelor inferioare, precum și activități suplimentare de farmacovigilență care urmează să fie reflectate în RMP, sunt garantate. Studiile CANVAS și CANVAS-R și studiile CREDENCE și DECLARE sunt planificate să fie finalizate în 2017 și respectiv 2020. Analiza finală a acestor studii, după decodificarea alocării tratamentului, vor furniza informații suplimentare asupra raportului beneficiu/risc al inhibitorilor SGLT2 în particular asupra riscului de amputații la nivelul membrelor inferioare.

Motivul recomandării PRAC

Întrucât

- PRAC a luat în considerare procedura sub Articolul 20 a Regulamentului (CE) Nr 726/2004 pentru produsele enumerate în Anex A;
- PRAC a revizuit totalitatea datelor depuse de deținătorii Autorizațiilor de Punere pe Piață în relație cu riscul de amputație la nivelul membrelor inferioare la pacienții tratați cu inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) pentru diabet zaharat de tip 2;
- PRAC consideră că datele disponibile în ceea ce privește amputațiile în studiile CANVAS și CANVAS-R confirmă că tratamentul cu canagliflozin poate contribui la creșterea riscului de amputație la nivelul membrului inferior, în principal a degetului de la picior;
- PRAC a fost, de asemenea, de părere că un mecanism de acțiune, care să permită să se înțeleagă care pacienții sunt la risc, este încă neclar;
- PRAC a fost de părere că nu este posibil să se identifice o cauză care stă la baza dezechilibrelor observate în riscul de amputație, care ar putea fi în mod specific atribuite medicamentelor care conțin canagliflozin și nu și altor produse din aceeași clasă;
- PRAC a observat că datele referitoare la evenimentele din studiile clinice și după punerea pe piață pentru medicamentele care conțin dapagliflozin și empagliflozin fie nu sunt disponibile în aceeași măsură ca și pentru medicamentele conținând canagliflozin sau au fost unele restricții în ceea ce privește datele colectate;
- Prin urmare, PRAC a considerat că riscul poate constitui un posibil efect de clasă;
- Deoarece nu pot fi identificați factori de risc specifici care ar putea fi identificați în mod separat de factorii de risc general de amputație care pot contribui potențial la aceste evenimente, PRAC a recomandat ca pacienții să fie sfătuiți în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a membrelor inferioare și menținerea hidratării adecvate ca recomandare generală pentru prevenirea amputațiilor;

- PRAC a fost, prin urmare, de părere că riscul de amputație la nivelul membrelor inferioare trebuie să fie inclus în informațiile referitoare la produs pentru toate produsele enumerate în Anexa A, cu un avertisment prin care se subliniază profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților importanța în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a piciorului. Avertizarea pentru canagliflozin include, de asemenea, informația prin care, la pacienții care dezvoltă evenimente care pot precede amputația, să fie luată în considerare întreruperea tratamentului. Pentru canagliflozin, amputațiile la nivelul membrelor inferioare (în principal, la nivelul degetului de la picior) au fost incluse ca și reacție adversă la medicament, în informațiile referitoare la produs;
- PRAC a considerat de asemenea, că informațiile suplimentare referitoare la evenimentele de amputație ar trebui să fie colectate prin intermediul unor formulare adecvate de raport de caz (CRF) pentru studiile clinice, chestionare de urmărire pentru cazuri după punerea pe piață, utilizarea termenilor preferați conform recomandărilor MedDRA pentru evenimente care pot precede amputația, și meta-analize adecvate studiilor mari, inclusiv studii cu rezultate cardiovasculare. Toate RMP-urile ar trebui să fie actualizate în mod corespunzător printr-o variație corespunzătoare care urmează să fie depusă nu mai târziu de o lună de la data Deciziei Comisiei Europene;

În concluzie, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin inhibitori SGLT2 conținând produsele identificate în Anexa A rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor agreeate în ceea ce privește informațiile referitoare la produs și activităților suplimentare de farmacovigilență care urmează să fie reflectate în RMP. În consecință, PRAC a recomandat ca modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru produsele enumerate în Anexa A, pentru care secțiunile relevante din Rezumatul Caracteristicilor Produsului și Prospect sunt stabilite în Anexa III la recomandarea PRAC, a fost justificată.

Avizul CHMP

După ce a analizat recomandarea PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu recomandările acestuia.

Concluzie generală

CHMP, ca o consecință, consideră că raportul risc-beneficiu pentru Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance și Synjardy rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață pentru Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance și Synjardy.