I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Forxiga 5 mg plėvele dengtos tabletės

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:
Kiekvienoje 5 mg tabletėje yra 25 mg laktozės.

Forxiga 10 mg plėvele dengtos tabletės

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 10 mg tabletėje yra 50 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Forxiga 5 mg plėvele dengtos tabletės

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

Forxiga 10 mg plėvele dengtos tabletės

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

2 tipo cukrinis diabetas

Forxiga skirta gydyti suaugusiesiems ir vaikams nuo 10 metų, kurie serga nepakankamai kontroliuojamu 2 tipo cukriniu diabetu (dietos ir fizinio krūvio poveikiui papildyti):
- monoterapijai, kai metforminas laikomas netinkamu dėl netoleravimo;
- kartu su kitais vaistiniais preparatais, skirtais 2 tipo diabetui gydyti.

Sudėtinio gydymo tyrimų duomenis, poveikį glikemijos kontrolei, kardiovaskulinėms ir inkstų komplikacijoms bei tirtas populiacijas žr. 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose.

Širdies nepakankamumas

Forxiga skirta gydyti suaugusiesiems, sergantiems simptominiu lėtiniu širdies nepakankamumu.

Lėtinė inkstų liga

Forxiga skirta gydyti suaugusiesiems, sergantiems lėtine inkstų liga.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas
2 tipo cukrinis diabetas
Rekomenduojama dapagliflozino dozė – 10 mg 1 kartą per parą.

Kai dapagliflozinas vartojamas kartu su insulinu arba jo sekreciją skatinančiu vaistiniu preparatu, pvz., sulfonilkarbamidu, galima svarstyti tikslingumą sumažinti insulino ar jo sekreciją skatinančio vaistinio preparato dozę, kad būtų mažesnis hipoglikemijos pavojus (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Širdies nepakankamumas
Rekomenduojama dozė yra 10 mg dapagliflozino 1 kartą per parą.

Lėtinė inkstų liga
Rekomenduojama dozė yra 10 mg dapagliflozino 1 kartą per parą.

Ypatingos populiacijos
Sutrikusi inkstų funkcija
Dėl sutrikusios inkstų funkcijos dozės koreguoti nereikia.

Jei GFG < 25 ml/min., gydymo dapagliflozinu pradėti nerekomenduojama, nes tokių pacientų gydymo patirties yra nedaug.

Pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, glikemiją mažinantis dapagliflozino poveikis būna mažesnis, kai glomerulų filtracijos greitis (GFG) < 45 ml/min.; kai inkstų funkcija sunkiai sutrikusi, šis vaistinis preparatas turėtų būti neveiksmingas. 2 tipo cukriniu diabetu sergančio paciento GFG pasiekus < 45 ml/min., jei glikemijos kontrolė nepakankama, būtina įvertinti papildomo glikemiją mažinančio vaistinio preparato poreikį (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

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

Senyviems (≥65 metų) pacientams
Dėl amžiaus dozės koreguoti nerekomenduojama.

Vaikų populiacija
10 metų ir vyresniems vaikams 2 tipo cukriniam diabetui gydyti dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Duomenų jaunesniems kaip 10 metų vaikams nėra.

Dapagliflozino saugumas ir veiksmingumas vaikų iki 18 metų širdies nepakankamumui ar lėtinei inkstų ligai gydyti dar neištirti. Duomenų nėra.

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

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Dapagliflozino negalima vartoti pacientams, sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu (žr. 4.4 skyrių „Diabetinė ketoacidozė“).

Sutrikusi inkstų funkcija

Jei GFG < 25 ml/min., gydymo dapagliflozinu pradėti nerekomenduojama, nes tokių pacientų gydymo patirties yra nedaug.

Glikemijos mažinamasis dapagliflozino veiksmingumas priklauso nuo inkstų funkcijos – jis būna mažesnis, kai GFG < 45 ml/min.; kai inkstų funkcija sutrikusi sunkiai, šis vaistinis preparatas turėtų būti neveiksmingas (žr. 4.2, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vieno 2 tipo cukrinio diabeto tyrimo metu pacientams, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi (GFG < 60 ml/min.), vartojant dapaglifloziną nepageidaujamų reakcijų (padidėjusi kreatinino, fosforo ir parathormono koncentracija, hipotenzija) pasireiškė dažniau negu vartojant placebą.

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Vartojimas esant kraujo tūrio sumažėjimo ir (arba) hipotenzijos pavojui

Dėl savo veikimo mechanizmo dapagliflozinas didina diurezę, todėl gali sukelti nedidelį kraujospūdžio sumažėjimą, nustatytą klinikinių tyrimų metu (žr. 5.1 skyrių). Šis poveikis gali būti ryškesnis pacientams, kurių kraujyje gliukozės koncentracija yra labai didelė.

Jeigu dapagliflozino sukeltas kraujospūdžio sumažėjimas gali būti pavojingas (pvz., jeigu antihipertenzinių vaistinių preparatų vartojančiam pacientui yra buvusi hipotenzija arba pacientas senyvo amžiaus), reikia imtis atsargumo priemonių.

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

Diabetinė ketoacidozė

Natrio ir gliukozės vienakrypčio nešiklio Nr. 2 (angl. *sodium glucose co-transporter 2*, SGLT2) inhibitorius, įskaitant dapaglifloziną, vartojusiems pacientams užfiksuota retų diabetinės ketoacidozės (DKA) atvejų, tarp kurių buvo sukėlusių pavojų gyvybei ir net mirtį. Kai kuriais atvejais DKA buvo netipinė, t.y. su saikingai padidėjusia (mažesne kaip 14 mmol/l [250 mg/dl] gliukozės koncentracija kraujyje).

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

Įtarus arba nustačius DKA, reikia nedelsiant nutraukti dapagliflozino vartojimą.

Šio vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti hospitalizavus pacientą didelės apimties operacijai arba jam susirgus sunkia ūmine liga. Šiems pacientams rekomenduojama stebėti ketonų kiekį. Ketonų kiekį pageidaujama nustatyti šlapime. Dapaglifloziną galima vėl vartoti tik tada, kai ketonų kiekis tampa normalus ir, kai paciento sveikatos būklė stabilizuosis.

Prieš skiriant dapagliflozino reikia atsižvelgti į veiksnius paciento anamnezėje, kurie gali skatinti ketoacidozę.

DKA rizika gali būti didesnė esant mažam beta ląstelių funkcijos rezervui (pvz., sergant 2 tipo diabetu su maža C peptido koncentracija, suaugusiųjų latentiniu autoimuniniu diabetu, taip pat jei anamnezėje užfiksuotas pankreatitas), dėl kokios nors priežasties ribojant maisto kiekį, pasireiškus stipriai išreikštai dehidratacijai, sumažinus insulino dozę arba padidėjus insulino poreikiui dėl ūminės ligos, operacijos ar piktnaudžiavimo alkoholiniais gėrimais. Tokie pacientai turi atsargiai vartoti SGLT2 inhibitorių.

Jeigu vartojant SGLT-2 inhibitorių pasireiškė DKA, tai jų vėl pradėti vartoti nerekomenduojama, nebent būtų identifikuota ir pašalinta kitas ją sukėlusi priežastis.

Dapagliflozino poveikio 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams tyrimų metu dažnai užfiksuota DKA. 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams dapagliflozino vartoti negalima.

Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (*Fournier* gangrena)

Pateikus į rinką SGLT2 inhibitorių, gauta pranešimų apie tarpvietės nekrozuojančio fascito (dar vadinamo *Fournier* gangrena) pasireiškimą jų vartojantiems moterims ir vyrams (žr. 4.8 skyrių). Tai retas, bet sunkus ir galintis sukelti pavojų gyvybei reiškinys, dėl kurio būtina operuoti ir gydyti antibiotikais.

Pacientus reikia įspėti, kad būtina kreiptis gydytojo pagalbos, jeigu pasireikštų simptomų derinys, kurį sudaro skausmas, skausmingumas, eritema ar patinimas lytinių organų arba tarpvietės srityje kartu su karščiavimu ar bendru negalavimu. Žinotina, kad nekrozuojantis fascitas gali pasireikšti po urogenitalinės infekcijos arba tarpvietės pūlinio. Įtarus *Fournier* gangreną, reikia nutraukti Forxiga vartojimą ir nedelsiant gydyti (skirti antibiotikų ir pašalinti pažeistus audinius operacijos būdu).

Šlapimo takų infekcijos

Gliukozės išskyrimas su šlapimu gali būti susijęs su padidėjusia šlapimo takų infekcijos rizika, todėl gydant pielonefritą ar urosepsį svarstytinas laikino dapagliflozino vartojimo nutraukimo tikslingumas.

Senyvi (65 metų ir vyresni) žmonės

Senyviems pacientams gali kilti didesnis kraujo tūrio sumažėjimo pavojus ir tikėtina, kad jie dažniau gydomi diuretikais.

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

Širdies nepakankamumas

Dapagliflozino vartojimo patirties IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu sergantiems pacientams yra nedaug.

Infiltracinė kardiomiopatija

Pacientai, sergantys infiltracine kardiomiopatija, netirti.

Lėtinė inkstų liga

Dapagliflozino vartojimo patirties diabetu nesergančių pacientų, neturinčių albuminurijos, lėtinei inkstų ligai gydyti nėra. Esant albuminurijai dapagliflozino nauda gali būti didesnė.

Kojų amputacijos

Ilgalaikių SGLT2 inhibitorių poveikio cukriniu diabetu sergantiems pacientams klinikinių tyrimų metu teko dažniau amputuoti kojas ar jų dalis, ypač pirštus. Ar toks poveikis yra būdingas visai šių vaistinių preparatų grupei, nėra žinoma. Cukriniu diabetu sergančius pacientus svarbu konsultuoti dėl įprastinės profilaktinės pėdų priežiūros.

Laboratoriniai šlapimo tyrimai

Dėl Forxiga veikimo mechanizmo gliukozės mėginys šį vaistinį preparatą vartojančių pacientų šlapime būna teigiamas.

Laktozė

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

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

Insulinas ir jo sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai
Insulinas ir jo sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai, pvz., sulfonilkarbamidai, sukelia hipoglikemiją, todėl norint sumažinti jos riziką 2 tipo diabetu sergantiems pacientams gali tekti sumažinti kartu su dapagliflozinu vartojamo insulino ar jo sekreciją skatinančio vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Farmakokinetinė sąveika

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

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

Kitų vaistinių preparatų poveikis dapagliflozinui

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

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

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

Dapagliflozino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Dapagliflozinas gali padidinti ličio išskyrimą per inkstus, todėl gali sumažėti ličio koncentracija kraujyje. Pradėjus vartoti dapaglifloziną ar pakeitus jo dozę, reikia tirti dažniau ličio koncentraciją kraujo serume. Nusiųskite pacientą ličio paskyrusio gydytojo konsultacijai, kad jis stebėtų ličio koncentraciją kraujo serume.

Atliktų sąveikos sveikų savanorių organizme tyrimų, kurių dauguma buvo vienkartinės dozės dizaino, metu dapagliflozinas neįtakojo metformino, pioglitazono, sitagliptino, glimepirido, hidrochlorotiazido, bumetanido, valsartano, digoksino (P-gp substrato) ir varfarino (S-varfarino, CYP2C9 substrato) farmakokinetikos bei nekeitė koaguliaciją slopinančio varfarino poveikio (vertinant pagal tarptautinį normalizuotą santykį). Kartu pavartojus vieną 20 mg dapagliflozino dozę, CYP3A4 substrato simvastatino AUC padidėjo 19 %, o simvastatino rūgšties AUC – 31 %. Šis simvastatino ir simvastatino rūgšties ekspozicijos padidėjimas reikšmingu klinikai nelaikomas.

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

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

Vaikų populiacija

Atlikti tik sąveikos suaugusiųjų organizme tyrimai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Nustačius nėštumą, dapagliflozino vartojimą reikia nutraukti.

Žindymas

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

2 tipo cukrinis diabetas
2 tipo diabeto klinikinių tyrimų metu dapaglifloziną vartojo daugiau kaip 15 000 pacientų.

Pagrindinis saugumo ir toleravimo vertinimas pagrįstas iš anksto numatyta bendra analize, į kurią įtraukta 13 trumpalaikių (iki 24 savaičių) placebu kontroliuotų tyrimų (jų metu 2360 žmonių vartojo 10 mg dapagliflozino ir 2295 – placebą).

Dapagliflozino poveikio 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų kardiovaskulinėms komplikacijoms tyrimo (DECLARE) metu (žr. 5.1 skyrių) 8 574 pacientai vartojo 10 mg dapagliflozino ir 8 569 – placebą (vartojimo laikotarpio mediana buvo 48 mėn.). Iš viso susidarė 30 623 dapagliflozino vartojimo paciento metai.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias dažniausiai pranešta klinikinių tyrimų metu, buvo genitalijų infekcijos.

Širdies nepakankamumas
Dapagliflozino poveikio kardiovaskulinėms baigtims (DAPA-HF) tyrimo metu 2368 pacientai, sirgę širdies nepakankamumu su sumažėjusia išstūmimo frakcija, vartojo 10 mg dapagliflozino, o kiti 2368 – placebą (ekspozicijos trukmės mediana buvo 18 mėn.). Įtraukti 2 tipo cukriniu diabetu sirgę ir cukriniu diabetu nesirgę pacientai, kurių aGFG buvo ≥ 30 ml/min./1,73 m^2. Dapagliflozino poveikio širdies nepakankamumu su kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija > 40 % sergančių pacientų kardiovaskulinėms komplikacijoms tyrimo (DELIVER) metu 3126 pacientai vartojo 10 mg dapagliflozino ir 3127 pacientai – placebą laikotarpiu, kurio mediana buvo 27 mėn. Įtraukti pacientai, sirgę arba nesirgę 2 tipo cukriniu diabetu, taip pat turėję aGFG ≥ 25 ml/min./1,73 m^2.

Bendras dapagliflozino saugumo pobūdis širdies nepakankamumu sergantiems pacientams atitiko nustatytą anksčiau.

Lėtinė inkstų liga
Dapagliflozino poveikio lėtine inkstų liga sergančių pacientų inkstų baigtims tyrimo (DAPA-CKD) metu 2149 pacientai vartojo 10 mg dapagliflozino ir 2149 – placebą (vartojimo trukmės mediana buvo 27 mėn.). Įtraukta 2 tipo cukriniu diabetu sirgusių ir juo nesirgusių pacientų. Jų aGFG buvo nuo ≥ 25 iki ≤ 75 ml/min./1,73 m^2, o albuminurija (albumino ir kreatinino kiekio šlapime santykis [angl. *urine albumin creatinine ratio*, UACR] – nuo ≥ 200 iki ≤ 5000 mg/g). Gydymas būdavo tęsiamas tol, kol aGFG pasiekdavo < 25 ml/min./1,73 m^2.

Bendras dapagliflozino saugumo pobūdis lėtine inkstų liga sergantiems pacientams buvo panašus į nustatytą anksčiau.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse
Žemiau išvardytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu ir vaistinį preparatą pateikus į rinką. Nė vienos jų ryšio su doze nenustatyta. Nepageidaujamos reakcijos žemiau sugrupuotos pagal dažnį ir organų sistemų klases. Atvejų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ≥ 1/10, dažnas ≥ 1/100 ir < 1/10, nedažnas ≥ 1/1000 ir < 1/100, retas ≥ 1/10000 ir < 1/1000, labai retas < 1/10000 ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu [a] ir vaistinį preparatą pateikus į rinką

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas [*]	Nedažnas [**]	Retas	Labai retas
Infekcijos ir infestacijos		Vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos [*,b,c], šlapimo takų infekcija [*,b,d]	Grybelių infekcija**		Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (*Fournier* gangrena) [b,i]
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoglikemija (vartojant kartu su sulfonilkarbamidu ar insulinu) [b]		Sumažėjęs kraujo tūris [b,e], troškulys [**]	diabetinė ketoacidozė (vartojant 2 tipo cukrinia m diabetui gydyti) [b,i,k]	
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos svaigimas			
Virškinimo trakto sutrikimai			Vidurių užkietėjimas [**], sausa burna [**]		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas [j]			Angioedema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Nugaros skausmas *			
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Dizurija, poliurija *,[f]	Nokturija [**]		Tubulointersti-cinis nefritas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Vulvovaginalinis niežulys [**], genitalijų niežulys [**]		
Tyrimai		Padidėjęs hematokritas [g], sumažėjęs kreatinino inkstų klirensas (pradedant gydyti) [b], dislipidemija [h]	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (pradedant gydyti) [**,b], padidėjusi šlapalo koncentracija kraujyje [**], sumažėjęs svoris [**]		

[a] Lentelėje pateikiami iki 24 savaičių trukmės (trumpalaikių) tyrimų duomenys nepriklausomai nuo neatidėliotinos pagalbos glikemijai koreguoti taikymo.
[b] Papildoma informacija pateikiama atitinkamoje skyriaus dalyje žemiau.
[c] Vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos apima, pvz., šiuos iš anksto numatytus pasirinktinius terminus: vulvovaginalinė grybelinė infekcija, makšties infekcija, balanitas, grybelinė genitalijų infekcija, vulvovaginalinė kandidozė, vulvovaginitas, kandidozinis balanitas, genitalijų kandidozė, genitalijų infekcija, vyrų genitalijų infekcijos, varpos infekcija, vulvitas, bakterinis vaginitas, vulvos pūlinys.
[d] Šlapimo takų infekcija apima šiuos pirmiausiai pasirenkamus terminus, išvardytus pagal užprotokoluotą dažnį: šlapimo takų infekcija, cistitas, *Escherichia* sukelta šlapimo takų infekcija, lytinių ir šlapimo takų infekcija, pielonefritas, trigonitas, uretritas, inkstų infekcija ir prostatitas.

[e] Kraujo tūrio sumažėjimas apima, pvz. šiuos iš anksto numatytus pasirinktinius terminus: dehidratacija, hipovolemija, hipotenzija.
[f] Poliurija apima šiuos iš anksto numatytus pirmiausiai pasirenkamus terminus: polakiurija, poliurija, padidėjęs šlapimo išskyrimas.
[g] Vidutinis hematokrito pokytis, palyginus su buvusiu iki tyrimo, vartojus 10 mg dapagliflozino buvo 2,30 %, vartojus placebą – minus 0,33 %. Hematokrito rodiklis > 55 % užprotokoluotas 1,3 % 10 mg dapagliflozino ir 0,4 % placebo vartojusių žmonių.
[h] Vidutinis procentinis pokytis, palyginus su rodikliais iki tyrimo, vartojus 10 mg dapagliflozino ir placebą, buvo: bendrojo cholesterolio – atitinkamai 2,5 % ir 0,0%, DTL cholesterolio 6,0 % ir 2,7 %, MTL cholesterolio 2,9 % ir -1,0 %, trigliceridų -2,7 % ir -0,7 %.
[i] Žr. 4.4 skyrių.
[j] Ši nepageidaujama reakcija identifikuota stebint į rinką pateikto vaistinio preparato veikimą. Išbėrimo sąvoka apima šiuos pasirinktinius terminus, išvardytus pagal dažnį klinikinių tyrimų metu: išbėrimas, išplitęs išbėrimas, niežtintis išbėrimas, išbėrimas dėmėmis, išbėrimas dėmėmis ir mazgeliais, išbėrimas pūlinėliais, išbėrimas pūslelėmis ir eriteminis išbėrimas. Aktyviai ir placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu (dapagliflozinas: N = 5936, visi kontroliniai vaistiniai preparatai – N = 3403) išbėrimo atsiradimo dažnis vartojant dapaglifloziną ir visus kontrolinius vaistinius preparatus buvo panašus (po 1,4 %).
[k] Užfiksuota poveikio kardiovaskulinėms komplikacijoms 2 tipo diabetu sergantiems pacientams tyrimo (DECLARE) metu. Nurodytas dažnis per metus.
[*] Pasireiškė ≥ 2 % žmonių ≥ 1 % (bent 3 žmonėmis) daugiau vartojant 10 mg dapagliflozino, negu vartojant placebą.
[**] Tyrėjo nuomone, galimai susiję, tikriausiai susiję arba susiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu. Pasireiškė ≥ 0,2 % žmonių ir ≥ 0,1 % (bent 3 žmonėmis) daugiau vartojant 10 mg dapagliflozino, negu vartojant placebą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos
Paėmus 13 tyrimų saugumo populiaciją nustatyta, kad vulvovaginitas, balanitas ir susijusių genitalijų infekcijų pasireiškė 5,5 % 10 mg dapagliflozino ir 0,6 % placebą vartojusių asmenų. Dauguma šių infekcijų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo, jas patyrusiems asmenims būdavo veiksmingas pradinis įprastinio gydymo kursas, dapagliflozino vartojimą dėl jų tekdavo nutraukti retai. Tokių infekcijų dažniau pasireiškė moterims (8,4 % vartojant dapaglifloziną ir 1,2 % vartojant placebą), infekcijos pasikartojimo tikimybė buvo didesnė negu naujos infekcijos.

DECLARE tyrimo metu genitalijų infekcijų kaip sunkių nepageidaujamų reiškinių užfiksuota nedaugeliui pacientų. Jų skaičius dapagliflozino ir placebo grupėse nesiskyrė (buvo po 2).

DAPA-HF tyrimo metu sunkių genitalijų infekcijų kaip nepageidaujamų reiškinių dapagliflozino grupėje neužfiksuota, o placebo – užfiksuota vienam pacientui. Dėl genitalijų infekcijų kaip nepageidaujamų reiškinių gydymą nutraukė 7 dapagliflozino grupės (0,3 %) ir 0 placebo grupės pacientų. DELIVER tyrimo metu po vieną abejų grupių pacientą (< 0,1 %) susirgo genitalijų infekcija, užfiksuota kaip sunkus nepageidaujamas reiškinys. Dėl genitalijų infekcijų kaip nepageidaujamų reiškinių dapagliflozino vartojimą nutraukė 3 pacientai (0,1 %) (placebo grupėje tokių atvejų nebuvo).

DAPA-CKD tyrimo metu 3 (0,1 %) dapagliflozino grupės pacientai patyrė sunkių nepageidaujamų reiškinių – lytinių organų infekcijų, o placebo grupėje jų nebuvo. 3 (0,1 %) dapagliflozino grupės pacientai dėl nepageidaujamų reiškinių – lytinių organų infekcijų nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą, placebo grupėje tokių atvejų nebuvo. Sunkių nepageidaujamų reiškinių – lytinių organų infekcijų ar lytinių organų infekcijų, dėl kurių tektų nutraukti vaistinio preparato vartojimą, diabetu nesirgusiems pacientams neužfiksuota.

Gauta pranešimų apie kartu su genitalijų infekcijomis nustatytus fimozės ir (arba) įgytos fimozės atvejus; kai kuriais atvejais buvo reikalingas apipjaustymas.

Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (Fournier gangrena)
Vartojant į rinką SGLT2 pateiktų inhibitorių, įskaitant dapaglifloziną, gauta pranešimų apie tarpvietės nekrozuojančio fascito (dar vadinamo *Fournier* gangrena) atvejus (žr. 4.4 skyrių).

DECLARE tyrime dalyvavo 17 160 pacientų, sirgusių 2 tipo cukriniu diabetu. Ekspozicijos trukmės mediana buvo 48 mėn., iš viso užfiksuoti 6 *Fournier* gangrenos atvejai (1 dapagliflozino grupėje ir 5 – placebo).

Hipoglikemija
Hipoglikemijos pasireiškimo dažnis priklausė nuo kitų vaistinių preparatų, vartotų cukrinio diabeto klinikinių tyrimų metu.

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

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

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

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

DECLARE tyrimo metu didžiosios hipoglikemijos rizikos padidėjimo vartojant dapagliflozinę (palyginus su placebu) nenustatyta. Didžiosios hipoglikemijos atvejų užfiksuota 58 (0,7 %) dapagliflozinę ir 83 (1,0 %) placebą vartojusiems pacientams.

DAPA-HF tyrimo metu didžiosios hipoglikemijos reiškinių užfiksuota po 4 (0,2 %) dapagliflozino ir placebo grupės pacientams. DELIVER tyrimo metu didžiosios hipoglikemijos reiškinių užfiksuota 6 dapagliflozino grupės pacientams (0,2 %) ir 7 placebo grupės pacientams (0,2 %). Visi pacientai, kuriems užfiksuota didžiosios hipoglikemijos reiškinių, sirgo 2 tipo cukriniu diabetu.

DAPA-CKD tyrimo metu didžiosios hipoglikemijos atvejų užfiksuota 14 (0,7 %) dapagliflozino ir 28 (1,3 %) placebo grupės pacientams (visi jie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu).

Sumažėjęs skysčio tūris
13 tyrimų saugumo populiacijoje sumažėjusiam skysčio tūriui būdingų reakcijų (dehidratacija, hipovolemija arba hipotenzija) užfiksuota 1,1 % 10 mg dapagliflozino ir 0,7 % placebą vartojusių asmenų. Sunkių reakcijų pasireiškė < 0,2 % asmenų, jų dažnis 10 mg dapagliflozino ir placebą vartojusiems pacientams buvo panašus (žr. 4.4 skyrių).

DECLARE tyrimo metu sumažėjusiam skysčio tūrio būdingų reiškinių skaičius gydymo grupėse buvo panašus: jų patyrė atitinkamai 213 (2,5 %) dapagliflozino ir 207 (2,4 %) placebo grupės pacientai. Sunkių nepageidaujamų reiškinių užfiksuota atitinkamai 81 (0,9 %) ir 70 (0,8 %) dapagliflozino ir placebo grupės pacientų. Šių reiškinių skaičius gydymo grupėse ir pagal amžių, diuretikų vartojimą, kraujospūdį bei angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (AKFI) ar angiotenzino II tipo receptorių Nr. 1 blokatorių (ARB) vartojimą sudarytuose pogrupiuose buvo iš esmės panašus. Pacientams, kurių pradinis aGFG buvo < 60 ml/min./1,73 m^2, skysčio tūrio sumažėjimui būdingų sunkių nepageidaujamų reiškinių dapagliflozino grupėje užfiksuota 19, placebo – 13 kartų.

DAPA-HF tyrimo metu skysčių tūrio sumažėjimui būdingų reiškinių užfiksuota 170 (7,2 %) dapagliflozino ir 153 (6,5 %) placebo grupės pacientų. Sunkių reiškinių su skysčių tūrio sumažėjimo simptomais užfiksuota mažiau dapagliflozino (23, t.y. 1,0 %) negu placebo (38, t.y. 1,6 %) grupės pacientų. Jų skaičius buvo panašus nepriklausomai nuo sirgimo cukriniu diabetu iš pradžių ir pradinio aGFG. DELIVER tyrimo metu sunkių reiškinių su skysčių tūrio sumažėjimo simptomais užfiksuota 35 dapagliflozino grupėms pacientams (1,1 %) ir 31 placebo grupės pacientui (1 %).

DAPA-CKD tyrimo metu skysčio tūrio sumažėjimui būdingų reiškinių užfiksuota 120 (5,6 %) dapagliflozino ir 84 (3,9 %) placebo grupės pacientams. Sunkių reiškinių su skysčio tūrio sumažėjimo simptomais užfiksuota 16 (0,7 %) dapagliflozino 15 (0,7 %) placebo grupės pacientų.

Diabetinė ketoacidozė 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams
DECLARE tyrimo metu (vartojimo laikotarpio mediana buvo 48 mėn.) DKA reiškinių užfiksuota 27 dapagliflozino 10 mg ir 12 placebo grupės pacientų. Užfiksuoti reiškiniai tolygiai pasiskirstė tyrimo laikotarpiu. 22 iš 27 dapagliflozino grupės pacientų, patyrusių DKA reiškinių, tuo metu vartojo insuliną. DKA pasireiškimą skatino tokie faktoriai, kokių ir reikėtų tikėtis 2 cukriniu diabetu sergantiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

DAPA-HF tyrimo metu DKA reiškinių užfiksuota trims 2 tipo cukriniu diabetu sirgusiems dapagliflozino grupės pacientams. Placebo grupės pacientams jų neužfiksuota. DELIVER tyrimo metu DKA užfiksuota 2 dapagliflozino grupės pacientams, sirgusiems 2 tipo cukriniu diabetu (placebo grupėje DKA atvejų neužfiksuota).

DAPA-CKD tyrimo metu DKA reiškinių nebuvo nė vienam dapagliflozino grupės pacientui. 2 tokie reiškiniai užfiksuoti 2 tipo diabetu sirgusiems placebo grupės pacientams.

Šlapimo takų infekcijos
13 tyrimų saugumo populiacijos pacientams, vartojusiems10 mg dapagliflozino, šlapimo takų infekcijų pasireiškė dažniau negu vartojusiems placebą (jų dažnis buvo atitinkamai 4,7 % ir 3,5 %, žr. 4.4 skyrių). Dauguma šių infekcijų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo, jas patyrusiems asmenims būdavo veiksmingas pradinis įprastinio gydymo kursas, dapagliflozino vartojimą dėl jų tekdavo nutraukti retai. Tokių infekcijų dažniau pasireiškė moterims, infekcijos pasikartojimo tikimybė taip pat buvo didesnė anksčiau jomis sirgusiems asmenims.

DECLARE tyrimo metu sunkių šlapimo takų infekcijų reiškinių 10 mg dapagliflozino vartojusiems pacientams pasireiškė rečiau negu vartojusiems placebą – užfiksuoti atitinkamai 79 (0,9 %) ir 109 (1,3 %) jų atvejai.

DAPA-HF tyrimo metu šlapimo takų infekcijų kaip sunkių nepageidaujamų reiškinių užfiksuota 14 (0,6 %) dapagliflozino ir 17 (0,7 %) placebo grupės pacientų. Dėl šlapimo takų infekcijų kaip nepageidaujamų reiškinių gydymą nutraukė po 5 (0,2 %) dapagliflozino ir placebo grupių pacientus. DELIVER tyrimo metu šlapimo takų infekcijų kaip sunkių nepageidaujamų reiškinių užfiksuota 41 dapagliflozino grupės pacientui (1,3 %) ir 37 placebo grupės pacientams (1,2 %). Dėl šlapimo takų infekcijų kaip nepageidaujamų reiškinių dapagliflozino vartojimą nutraukė 13 pacientų (0,4 %), o placebo – 9 (0,3 %).

DAPA-CKD tyrimo metu šlapimo takų infekcijų kaip sunkių nepageidaujamų reiškinių užfiksuota 29 (1,3 %) dapagliflozino ir 18 (0,8 %) placebo grupės pacientų. Dėl šlapimo takų infekcijų kaip nepageidaujamų reiškinių gydymą nutraukė 8 (0,4 %) dapagliflozino ir 3 (0,1 %) placebo grupės pacientai. Diabetu nesirgusių pacientų, kuriems pasireiškė šlapimo takų infekcijų kaip sunkių nepageidaujamų reiškinių ar sunkių nepageidaujamų reiškinių, dėl kurių teko nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimą, abejose grupėse buvo panašiai – sunkių nepageidaujamų reiškinių patyrė atitinkamai 6 (0,9 %) ir 4 (0,6 %), o nepageidaujamų reiškinių, dėl kurių teko nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimą, – atitinkamai 1 (0,1 %) ir 0 dapagliflozino ir placebo grupių pacientų.

Kreatinino koncentracijos padidėjimas

Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su kreatinino koncentracijos padidėjimu (pvz., sumažėjęs kreatinino inkstų klirensas, sutrikusi inkstų funkcija, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ir sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis), buvo sugrupuotos. Bendrais 13 tyrimų saugumo duomenimis, šios grupės reakcijų pasireiškė 3,2 % 10 mg dapagliflozino ir 1,8 % placebo vartojusių pacientų. Atitinkamai jų patyrė 1,3 % 10 mg dapagliflozino ir 0,8 % placebo vartojusių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali arba nesmarkiai sutrikusi (pradinis apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis ≥ 60 ml/min/1,73 m^2). Šios reakcijos buvo dažnesnės (18,5 % vartojusių 10 mg dapagliflozino ir 9,3 % vartojusių placebo) pacientams, kurių pradinis apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis buvo nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min/1,73 m^2.

Tolesnis su inkstais susijusių nepageidaujamų reiškinių patyrusių pacientų vertinimas parodė, kad kreatinino koncentracijos serume, palyginus su pradine, pokytis daugumai neviršijo 44 mikromolių litre (0,5 mg/dl). Kreatinino padaugėjimas nepertraukiamo gydymo metu dažniausiai būdavo trumpalaikis arba praeidavo jį nutraukus.

DECLARE tyrimo, kuriame dalyvavo senyvi ir sutrikusią inkstų funkciją (aGFG < 60 ml/min./1,73 m^2) turėję pacientai, metu laikui bėgant aGFG mažėjo abejose grupėse. Dapagliflozino grupės pacientų vidutinis aGFG po 1 metų buvo šiek tiek mažesnis, o po 4 metų – šiek tiek didesnis negu placebo.

DAPA-HF ir DELIVER tyrimų metu dapagliflozino ir placebo grupių pacientų aGFG ilgainiui mažėjo. DAPA-HF tyrimo metu vidutinis aGFG iš pradžių sumažėjo 4,3 ml/min./1,73 m^2 dapagliflozino ir 1,1 ml/min./1,73 m^2 – placebo grupės pacientams. Po 20 mėn. aGFG, palyginus su pradiniu, sumažėjimas abejų grupių pacientams buvo panašus (5,3 ml/min./1,73 m^2 – dapagliflozino ir 4,5 ml/min./1,73 m^2 – placebo). Praėjus pirmajam DELIVER tyrimo mėnesiui, dapagliflozino grupės pacientams vidutinis aGFR buvo sumažėjęs 3,7 ml/min/1,73 m^2, o placebo – 0,4 ml/min/1,73 m^2. Po 24 mėnesių aGFG, palyginus su pradiniu, pokytis buvo panašus: dapagliflozino grupės pacientams aGFG buvo sumažėjęs 4,2 ml/min/1,73 m^2, o placebo – 3,2 ml/min/1,73 m^2.

DAPA-CKD tyrimo metu dapagliflozino ir placebo grupių pacientų aGFG ilgainiui mažėjo. Pradinis (po 14 dienų) vidutinio aGFG sumažėjimas buvo 4 ml/min./1,73 m^2 dapagliflozino ir 0,8 ml/min./1,73 m^2 – placebo grupės pacientams. Po 28 mėn. aGFG, palyginus su pradiniu, sumažėjimas dapagliflozino grupės pacientams buvo 7,4 ml/min./1,73 m^2, placebo – 8,6 ml/min./1,73 m^2.

Vaikų populiacija

Dapagliflozino saugumo pobūdis, nustatytas 10 metų ir vyresnių vaikų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, klinikinio tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių), buvo panašus kaip atliekant suaugusiųjų tyrimus.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vienkartinės iki 500 mg dapagliflozino dozės per burną (pastaroji yra 50 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui) toksinio poveikio sveikiems asmenims nesukėlė. Su doze susijusį laikotarpį (pavartojus 500 mg dozę – bent 5 paras) šių asmenų šlapime buvo randama gliukozės, pranešimų apie dehidratiąją, hipotenziją ar sutrikusią elektrolitų pusiausvyrą negauta, klinikai reikšmingo poveikio koreguotam QTc intervalui nebuvo. Hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip vartojant placebą. Klinikinių tyrimų metu sveikiems ir 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems asmenims vartojus vienkartines iki 100 mg dozes (pastaroji yra 10 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui), hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo šiek tiek didesnis negu vartojant placebą ir ryšio su doze neturėjo. Nepageidaujamų reiškinių, įskaitant dehidratiąją ir hipotenziją, dažniai buvo panašūs kaip

vartojant placebą, klinikai reikšmingų su doze susijusių laboratorinių rodiklių (elektrolitų koncentracijos serume ir biologinių inkstų funkcijos rodiklių) pokyčių nebuvo.

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo cukrinio diabeto, natrio ir gliukozės vienakrypčio nešiklio Nr. 2 (SGLT2) inhibitoriai, ATC kodas – A10BK01.

Veikimo mechanizmas
Dapagliflozinas yra labai stipraus (K_i – 0,55 nM), selektyvaus ir laikino veikimo SGLT2 inhibitorius.

Dapagliflozinui slopinant SGLT2, proksimaliniuose inkstų kanalėliuose iš glomerulų filtrato reabsorbuojama mažiau gliukozės ir kartu mažiau natrio, todėl gliukozė šalinama su šlapimu, pasireiškia osmosinė diurezė. Dėl to veikiant dapagliflozinui daugiau natrio pasiekia distalinius kanalėlius; tai nulemia grįžtamojo ryšio tarp kanalėlių ir glomerulų veiklos sustiprėjimą bei spaudimo glomeruluose sumažėjimą. Dėl šių pokyčių ir osmosinės diurezės sumažėja skysčių perteklius, kraujospūdis, prieškrūvis ir pokrūvis, o tai gali palankiai veikti širdies remodeliavimo procesą, diastolinę funkciją ir padėti išsaugoti inkstų funkciją. Palankus dapagliflozino poveikis širdies ir inkstų veiklai priklauso ne vien nuo gliukozės koncentracijos kraujyje sumažėjimo. DAPA-HF, DELIVER ir DAPA-CKD tyrimų duomenimis, jis pasireiškia ir nesergant cukriniu diabetu. Be to, padidėja hematokritas ir sumažėja kūno svoris.

Dapagliflozinas mažina gliukozės reabsorbciją inkstuose ir nulemia jos išskyrimą su šlapimu, todėl mažina gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius ir po valgio. Šis gliukozės išskyrimas (gliukurezinis poveikis) pastebimas po pirmos dozės, tęsiasi visą 24 val. vartojimo intervalą ir išlieka kol taikomas gydymas. Tokiu būdu inkstų pašalinamas gliukozės kiekis priklauso nuo jos koncentracijos kraujyje ir glomerulų filtracijos greičio. Dėl to žmonėms, kurių kraujyje gliukozės koncentracija normali, dapagliflozino sukeliamos hipoglikemijos tikimybė yra maža. Dapagliflozinas netrikdo normalios endogeninės gliukozės gamybos reaguojant į hipoglikemiją, jo poveikis nepriklauso nuo insulino sekrecijos ir insulino veikimo. Dapagliflozino klinikinių tyrimų metu pagerėjimas taip pat nustatytas tiriant beta ląstelių funkcijos homeostazės vertinimo modeliu (beta ląstelių HOMA).

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

Farmakodinaminis poveikis

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

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

2 tipo cukrinis diabetas

Glikemijos kontrolė ir sergamumo kardiovaskulinėmis bei inkstų ligomis ir mirštamumo nuo jų mažinimas yra 2 tipo diabeto gydymo sudėtinės dalys.

Atlikta 14 dvigubai aklų atsitiktinės atrankos kontroliuojamų Forxiga poveikio glikemijai veiksmingumo ir saugumo klinikinių tyrimų. Juose dalyvavo 7 056 antrojo tipo cukriniu diabetu sirgę suaugę asmenys, iš kurių 4 737 vartojo dapaglifloziną. 12 tyrimų metu gydymas truko 24 savaites, 8 tyrimai turėjo ilgalaikę nuo 24 iki 80 savaičių trukmės tęstinę fazę (iš viso truko iki 104 savaičių), vieno tyrimo metu gydymas truko 28 savaites, vienas tyrimas truko 52 savaites ir turėjo 52 ir 104 savaičių tęstines fazes (iš viso truko 208 savaites). Tiriamieji diabetu sirgo nuo 1,4 iki 16,9 metų. 50 % tiriamųjų inkstų funkcija buvo lengvai, 11 % – vidutiniškai sutrikusi. 51 % tiriamųjų buvo vyrai, 84 % – baltieji, 8 % – azijiečiai, 4 % – juodieji ir 4 % – kitų rasių. 81 % dalyvavusių pacientų kūno masės indeksas buvo ≥ 27. Be to, atlikti du 12 savaičių trukmės placebu kontroliuojami tyrimai, kuriuose dalyvavusiems pacientams buvo tinkamai nekontroliuojamas 2 tipo diabetas ir hipertenzija.

Poveikio kardiovaskulinėms komplikacijoms tyrimo (*DECLARE*) metu lygintas 10 mg dapagliflozino ir placebo poveikis kardiovaskulinėms ir inkstų komplikacijoms 17 160 pacientų, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir sirgo arba nesirgo kardiovaskulinėmis ligomis.

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

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

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

	Monoterapija	
	10 mg dapagliflozino	**Placebas**
N [b]	70	75
HbA1c koncentracija (%)		
- iki tyrimo (vidurkis)	8,01	7,79
- pokytis palyginus su buvusia iki tyrimo [c]	-0,89	-0,23
- skirtumas nuo placebo [c]	-0,66*	
(95 % PI)	(-0,96, -0,36)	
Asmenys, kurių HbA1c pasidarė < 7 %		
- koreguota pagal koncentraciją iki tyrimo	50,8 §	31,6
Kūno svoris (kg)		
- iki tyrimo (vidurkis)	94,13	88,77
- pokytis palyginus su buvusiu iki tyrimo [c]	-3,16	-2,19
- skirtumas nuo placebo [c]	-0,97	
(95 % PI)	(-2,20, -0,25)	

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

[b] Visi atsitiktinai atrinkti asmenys, pavartoję bent vieną dozę dvigubai aklo tyrimo trumpu dvigubai aklu laikotarpiu.
[c] Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal dydį iki tyrimo.
[*] p < 0,0001 plg. su placebu.
[§] Statistinis reikšmingumas nevertintas dėl antrinių vertinamosios baigties rodiklių sekinės tyrimo procedūros.

Vartojimas kitų vaistinių preparatų poveikiui papildyti
Atliktas 52 savaičių, aktyviai kontroliuojamas, ne prastesnio poveikio, tyrimas su 52 ir 104 savaičių tęstinėmis fazėmis asmenims, kurių glikemija nebuvo tinkamai kontroliuojama (HbA1 > 6,5 % ir ≤ 10 %, lygintas Forxiga ir sulfonilkarbamido glipizido poveikis gydymui metforminu papildyti). Nustatyta, kad 52 savaites vartojus Forxiga vidutinis HbA1c koncentracijos, palyginus su buvusia iki tyrimo, sumažėjimas buvo panašus kaip vartojus glipizidą – tai rodo ne prastesnį poveikį (3 lentelė). 104-ją savaitę dapaglifloziną vartojusių pacientų koreguota vidutinė HbA1c koncentracija buvo mažesnė už pradinę 0,32 %, o vartojusių glipizidą – 0,14 %. Po 208 savaičių dapagliflozino grupės pacientų koreguota vidutinė HbA1c koncentracija buvo 0,10 % mažesnė už pradinę, o glipizido – 0,20 % už ją didesnė. Per 52, 104 ir 208 savaites bent vienas hipoglikemijos epizodas įvyko reikšmingai mažiau dapagliflozino (atitinkamai 3,5 %, 4,3 % ir 5,0 %) negu glipizido grupės asmenų (atitinkamai 40,8 %, 47,0 % ir 50,0 %). 104-ją ir 208-ją savaitę tyrime atitinkamai buvo likę 56,2 % ir 39,7 % dapagliflozino bei 50,0 % ir 34,6 % glipizido grupės pacientų.

3 lentelė. Tyrimo su aktyvia kontrole duomenys po 52 savaičių (LOCF[a]) lyginant dapaglifloziną ir glipizidą papildomam kombinuotam gydymui su metforminu

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

[a] LOCF – paskutinė atlikta apžiūra.
[b] Atsitiktinai atrinkti ir gydyti asmenys, kuriems nurodyti veiksmingumo rodikliai tirti iki tyrimo ir bent kartą vėliau.
[c] Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal dydį iki tyrimo.
[d] Poveikis ne prastesnis negu glipizido ir metformino derinio.
[*] p < 0,0001.

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

Poveikio gydymui glimepiridu ir insulinu papildyti tyrimų metu po 24 savaičių nustatytas HbA1c koncentracijos sumažėjimas glimepirido grupės pacientams buvo išlikęs ir po 48, o insulino grupės – ir po 104 savaičių. Poveikio gydymui sitagliptinu (kartu dar vartojant metformino arba jo nevartojant) papildyti tyrimo metu po 48 savaičių 10 mg dapagliflozino vartojusių pacientų koreguota vidutinė HbA1c koncentracija 0,30 % buvo mažesnė, o vartojusių placebą – 0,38 % didesnė už pradinę. Poveikio gydymui metforminu papildyti tyrimo metu HbA1c koncentracija išliko sumažėjusi ir po 102 savaičių (10 mg dapagliflozino vartojusiems pacientams koreguotas vidutinis jos pokytis, palyginus su buvusia iki gydymo, buvo -0,78 %, o vartojusiems placebą 0,02 %). 10 mg dapagliflozino grupės pacientų, 104 savaites vartojusių insuliną kartu su geriamaisiais gliukozės koncentraciją mažinančiais

vaistiniais preparatais arba be jų, koreguota vidutinė HbA1c koncentracija, palyginus su pradine, sumažėjo 0,71 %, o placebo grupės – 0,06 %. Po 48 ir 104 savaičių nustatyta, kad 10 mg dapagliflozino vartojusiems pacientams insulino dozė, palyginus su pradine, išliko stabili (vidutiniškai 76 TV per parą). Placebo grupės pacientų vidutinė insulino paros dozė po 48 savaičių buvo vidutiniškai 10,5 TV, o po 104 savaičių – vidutiniškai 18,3 TV didesnė (vidutinės paros dozės vidurkis buvo atitinkamai 84 TV ir 92 TV). 104-ją savaitę tyrime buvo likę 72,4 % 10 mg dapagliflozino ir 54,8 % placebo grupės pacientų.

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

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

[1] Metformino paros dozė ≥ 1500 mg.
[2] Sitagliptino paros dozė – 100 mg.
[a] LOCF – paskutinė atlikta apžiūra (jei prireikė pagalbos glikemijai koreguoti, tai paskutinė apžiūra iki jos).
[b] Visi atsitiktinai atrinkti asmenys, pavartoję bent vieną dozę dvigubai aklo tyrimo trumpu dvigubai aklu laikotarpiu.
[c] Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal dydį iki tyrimo.
* $p < 0,0001$ plg. su placebo ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato deriniu.
** $p < 0,05$ plg. su placebo ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato deriniu.

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

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

[1] Glimepirido paros dozė – 4 mg.
[2] Metformino (greito ir pailginto atpalaidavimo farmacinių formų) ≥ 1500 mg per parą ir kartu didžiausia toleruojama sulfonilkarbamido dozė, sudaranti bent pusę didžiausios leistinos, bent 8 savaites iki įtraukimo į tyrimą.
[a] Atsitiktinės atrankos būdu parinkti ir gydyti asmenys, kuriems veiksmingumas tirtas iki tyrimo ir bent kartą vėliau.
[b] 1 ir 2 stulpeliuose pateikiami HbA1c duomenys gauti tiriant LOCF (žr. d išnašą); 3 ir 4 stulpeliuose pateikiami HbA1c duomenys gauti tiriant LRM (žr. e išnašą).
[c] Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal dydį iki tyrimo.
[d] LOCF – paskutinė atlikta apžiūra (jei prireikė pagalbos glikemijai koreguoti, tai paskutinė apžiūra iki jos).
[e] LRM (angl. *Longitudinal repeated measures analysis*) – kartotų matavimų duomenų analizė.
* $p < 0,0001$ plg. su placebo ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio (-ių) vaistinio (-ių) preparato (-ų) deriniu.

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

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

[a] LOCF – paskutinė atlikta apžiūra (jei insulino dozę teko didinti, tai pirmo jos didinimo dieną arba iki jos).
[b] Visi atsitiktinai atrinkti asmenys, pavartoję bent vieną dozę dvigubai aklo tyrimo trumpu dvigubai aklu laikotarpiu.
[c] Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal dydį iki tyrimo ir geriamųjų gliukozės koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų vartojimą.
* $p < 0,0001$ plg. su placebo ir insulino deriniu (kartu buvo vartojami geriamieji gliukozės koncentraciją mažinantys vaistiniai preparatai arba ne).
** $p < 0,05$ plg. su placebo ir insulino deriniu (kartu buvo vartojami geriamieji gliukozės koncentraciją mažinantys vaistiniai preparatai arba ne).
[1] Insulinų (įskaitant trumpos ir vidutinės veikimo trukmės bei bazinius) dozės didinimas buvo leidžiamas tik asmenims, atitikusiems iš anksto nustatytus gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius kriterijus.
[2] 50 % pacientų įtraukimo įtyrimą dieną taikyta monoterapija insulinu, o 50 % kartu su insulinu vartojo 1-2 geriamuosius gliukozės koncentraciją mažinančius vaistinius preparatus (80 % pastarųjų vartojo vien metforminą, 12 % – metforminą ir sulfonilkarbamidą, likusieji – kitų geriamųjų gliukozės koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų).

Derinys su metforminu anksčiau vaistinių preparatų nevartojusiems pacientams
Dviejuose 24 savaičių aktyvios kontrolės dapagliflozino (5 mg arba 10 mg) derinio su metforminu veiksmingumo ir saugumo, palyginus su atskirais komponentais, tyrimuose iš viso dalyvavo 1236 anksčiau vaistinių preparatų nevartoję pacientai, sirgę tinkamai nekontroliuojamu 2 tipo diabetu (HbA1c ≥ 7,5 % ir ≤ 12 %).

Kartu vartojus 10 mg dapagliflozino ir iki 2000 mg metformino per parą, HbA1c koncentracija buvo reikšmingai mažesnė negu vartojus atskirus komponentus (7 lentelė). Be to, derinys labiau už atskirus komponentus sumažino gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius ir labiau už metforminą sumažino kūno svorį.

7 lentelė. Aktyviai kontroliuoto dapagliflozino ir metformino derinio poveikio anksčiau vaistinių preparatų nevartojusiems pacientams tyrimo duomenys po 24 savaičių (LOCF [a])

Rodiklis	Dapagliflozinas 10 mg + metforminas	Dapagliflozinas 10 mg	Metforminas
N [b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Pradinė (vidurkis)	9,10	9,03	9,03
Pokytis palyginus su pradine [c]	-1,98	-1,45	-1,44
Skirtumas nuo dapagliflozino [c]	−0,53*		
(95 % PI)	(−0,74, −0,32)		
Skirtumas nuo metformino [c]	−0,54*	−0,01	
(95 % PI)	(−0,75, −0,33)	(−0,22, 0,20)	

[a] LOCF – paskutinė atlikta apžiūra (jei prireikė pagalbos glikemijai koreguoti, tai paskutinė apžiūra iki jos).
[b] Visi randomizuoti pacientai, kurie trumpu dvigubai aklu laikotarpiu dvigubai aklu būdu pavartojo bent vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę.
[c] Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinę reikšmę.
* $p < 0,0001$.

Derinys su pailginto atpalaidavimo eksenatidu
28 savaičių dvigubai aklo aktyvios kontrolės tyrimo metu lygintas dapagliflozino ir pailginto atpalaidavimo eksenatido (GLP-1 receptorių agonisto) derinio poveikis su vien dapagliflozino ir vien pailginto atpalaidavimo eksenatido poveikiu tiriamiesiems, kuriems vien metforminas nesureguliavo glikemijos (HbA1c – nuo ≥ 8 % iki ≤ 12 %). Visų tirtų grupių HbA1c koncentracija, palyginus su pradine, sumažėjo. 10 mg dapagliflozino ir pailginto atpalaidavimo eksenatido derinio grupei HbA1c koncentracija, palyginus su pradine, sumažėjo labiau negu vien dapagliflozino ir vien pailginto atpalaidavimo eksenatido grupėms (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. 28 savaičių dapagliflozino ir pailginto atpalaidavimo eksenatido derinio poveikio lyginimo su vien dapagliflozino ir vien pailginto atpalaidavimo eksenatido poveikiu tyrimas (kartu vartotas metforminas, pateikiami numatytų gydyti pacientų duomenys)

Rodiklis	10 mg dapagliflozino 1 kartą per parą + 2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido kas savaitę	10 mg dapagliflozino 1 kartą per parą + Placebas kas savaitę	2 mg pailginto atpalaidavimo eksenatido kas savaitę + Placebas 1 kartą per parą
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Iš pradžių (vidurkis)	9,29	9,25	9,26
Pokytis palyginus su pradine [a]	-1,98	-1,39	-1,60
Vidutinis pokyčio, palyginus su pradine, skirtumas vartojant derinį ir atskirus vaistinius preparatus (95% PI)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Tiriamieji, pasiekę HbA1c < 7 % (%)	44,7	19,1	26,9
Kūno svoris (kg)			
Iš pradžių (vidurkis)	92,13	90,87	89,12
Pokytis palyginus su pradiniu [a]	-3,55	-2,22	-1,56
Vidutinis pokyčio, palyginus su pradiniu, skirtumas vartojant derinį ir atskirus vaistinius preparatus (95 % PI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

N – pacientų skaičius, PI – pasikliautinasis intervalas

[a] Koreguoti mažiausių kvadratų (LS) vidurkiai ir po 28 savaičių užfiksuotų pokyčių, palyginus su pradiniais duomenimis, skirtumai tarp gydymo grupių sumodeliuoti naudojant mišrų modelį su kartojamomis priemonėmis (angl. *mixed model with repeated measures*, MMRM), įskaitant gydymą, regioną, pradinę HbA1c koncentracijos kategoriją (< 9,0 % ar ≥ 9,0 %), savaitę, gydymą pagal savaites kaip fiksuotus faktorius, ir pradinį rodiklį kaip kintamąjį.

*p < 0,001, **p < 0,01

Visos p reikšmės yra koreguotos atsižvelgiant į daugelio faktorių buvimą.

Analizei neimti atvejai po gelbstimojo gydymo ir atvejai, kai tiriamojo vaistinio preparato vartojimas nutrauktas anksčiau negu numatyta.

Gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius

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

Sudėtinis gydymas vartojant 10 mg dapagliflozino ir pailginto atpalaidavimo eksenatidą sukėlė reikšmingai didesnį gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius sumažėjimą po 28 savaičių,

t.y. -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl) palyginus su -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) vartojus vien dapaglifloziną ($p < 0,001$) ir -2.54 mmol/l (-45,8 mg/dl) vartojus vien eksenatidą ($p < 0,001$).

Specialaus tyrimo metu diabetu sirgusių dapagliflozino grupės pacientų, kurių aGFG buvo nuo ≥ 45 iki < 60 ml/min./1,73 m^2, plazmoje gliukozės koncentracija nevalgius po 24 savaičių buvo sumažėjusi 1,19 mmol/l (21,46 mg/dl), placebo – 0,27 mmol/l (4,87 mg/dl) ($p = 0,001$).

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

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

Sudėtinis gydymas vartojant 10 mg dapagliflozino ir pailginto atpalaidavimo eksenatidą sukėlė reikšmingai didesnį gliukozės koncentracijos plazmoje po valgio sumažėjimą praėjus 28 savaitėms negu bet kuris iš šių vaistinių preparatų atskirai.

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

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

Sudėtinis gydymas vartojant 10 mg dapagliflozino ir pailginto atpalaidavimo eksenatidą sukėlė reikšmingai didesnį kūno svorio sumažėjimą negu bet kuris iš šių vaistinių preparatų atskirai (žr. 8 lentelę).

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

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

Sudėtinis gydymas vartojant 10 mg dapagliflozino ir pailginto atpalaidavimo eksenatidą sumažino sistolinį kraujospūdį praėjus 28 savaitėms reikšmingai labiau (4,3 mm Hg) negu vien dapagliflozinas (1,8 mm Hg, $p < 0,05$) ar vien pailginto atpalaidavimo eksenatidas (1,2 mm Hg, $p < 0,01$).

Dviejų 12 savaičių trukmės placebu kontroliuojamų tyrimų metu iš viso 1062 pacientai, kurie sirgo tinkamai nekontroliuojamu 2 tipo diabetu ir hipertenzija (nepaisant nuolatinių stabilių AKF-I arba ARB dozių vartojimo vieno tyrimo metu bei jų ir dar vieno vaistinio preparato nuo hipertenzijos vartojimo kito tyrimo metu), vartojo 10 mg dapagliflozino arba placebo. Abiejų tyrimų metu po 12 savaičių nustatyta, kad 10 mg dapagliflozino kartu su įprastu diabeto gydymu sukėlė HbA1c koncentracijos sumažėjimą ir sumažino pagal placebą koreguotą sistolinį kraujospūdį vidutiniškai atitinkamai 3,1 ir 4.3 mm Hg.

Specialaus tyrimo metu diabetu sirgusių dapagliflozino grupės pacientų, kurių aGFG buvo nuo ≥ 45 iki < 60 ml/min./1,73 m^2, sistolinis kraujo spaudimas sėdint po 24 savaičių buvo sumažėjęs 4,8 mm Hg, placebo – 1,7 mm Hg ($p < 0,05$).

Glikemijos kontrolė pacientams, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi (3A stadijos lėtinė inkstų liga, aGFG nuo ≥ 45 iki < 60 ml/min./1,73 m^2)
Dapagliflozino veiksmingumas diabetu sergantiems pacientams, kurių aGFG nuo ≥ 45 iki < 60 ml/min./1,73 m^2, ir kurių glikemija nebuvo tinkamai sureguliuota taikant įprastinį gydymą, tirtas specialaus tyrimo metu. Vartojus dapagliflozinę, HbA1c koncentracija ir kūno svoris buvo mažesni negu vartojus placebą (9 lentelė).

9 lentelė. Placebu kontroliuojamo dapagliflozino tyrimo duomenys diabetu sergantiems pacientams, kurių aGFG nuo ≥ 45 iki < 60 ml/min./1,73 m^2, po 24 savaičių

	Dapagliflozinas [a] 10 mg	**Placebas [a]**
N [b]	**159**	**161**
HbA1c koncentracija (%)		
Pradinė (vidurkis)	8,35	8,03
Pokytis palyginus su pradine [b]	-0,37	-0,03
Skirtumas nuo placebo [b] (95 % PI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Kūno svoris (kg)		
Pradinis (vidurkis)	92,51	88,30
Pokytis palyginus su pradiniu [c]	-3,42	-2,02
Procentinio pokyčio skirtumas nuo placebo [c] (95 % PI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

[a] Metforminas arba metformino hidrochloridas buvo įprastinio gydymo dalis 69,4 % ir 64,0 % atitinkamai dapagliflozino ir placebo grupių pacientų.
[b] Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinę reikšmę.
[c] Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinę reikšmę.
[*] $p < 0,001$

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

Kardiovaskulinės ir inkstų komplikacijos
Dapagliflozino poveikio kardiovaskulinėms komplikacijoms (*DECLARE*) tyrimas buvo tarptautinis daugelio centrų randomizuotas dvigubai aklas placebu kontroliuotas klinikinis tyrimas, skirtas palyginti kartu su kitais vaistiniais preparatais papildomai vartojamo dapagliflozino ir placebo įtaką kardiovaskulinėms komplikacijoms. Visi pacientai sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir turėjo bent 2 papildomus kardiovaskulinės rizikos faktorius (vyrai turėjo bent 55 metus, moterys – bent 60 metų ir

bent vieną iš šių sutrikimų: dislipidemija, hipertenzija arba rūkymas šiuo metu) arba sirgo kardiovaskuline liga.

6 974 iš 17 160 (40,6 %) randomizuotų pacientų sirgo kardiovaskulinėmis ligomis, o 10 186 (59,4 %) jų nebuvo diagnozuota. 8 582 pacientai buvo randomizuoti vartoti 10 mg dapagliflozino, o 8 578 – placebą. Jie stebėti laikotarpį, kurio mediana – 4,2 metų.

Tirtų pacientų vidutinis amžius buvo 63,9 metų, 37,4 % buvo moterys. Iš viso 22,4 % sirgo diabetu ≤ 5 metus, vidutinė sirgimo diabetu trukmė buvo 11,9 metų. Vidutinė HbA1c koncentracija buvo 8,3 %, o vidutinis KMI – 32,1 kg/m^2.

Įtraukiant į tyrimą, 10,0 % pacientų anamnezėje buvo širdies nepakankamumas. Vidutinis aGFG buvo 85,2 ml/min./1,73 m^2, 7,4 % pacientų aGFG buvo < 60 ml/min./1,73 m^2, 30,3 % pacientų rasta mikro- arba makroalbuminurija, t.y. albumino ir kreatinino kiekio šlapime santykis (UACR) buvo atitinkamai nuo ≥ 30 iki ≤ 300 mg/g arba > 300 mg/g.

Dauguma (98 %) pacientų įtraukiant į tyrimą vartojo vieną arba kelis vaistinius preparatus nuo diabeto, įskaitant metforminą (82 %), insuliną (41 %) ir sulfonilkarbamidus (43 %).

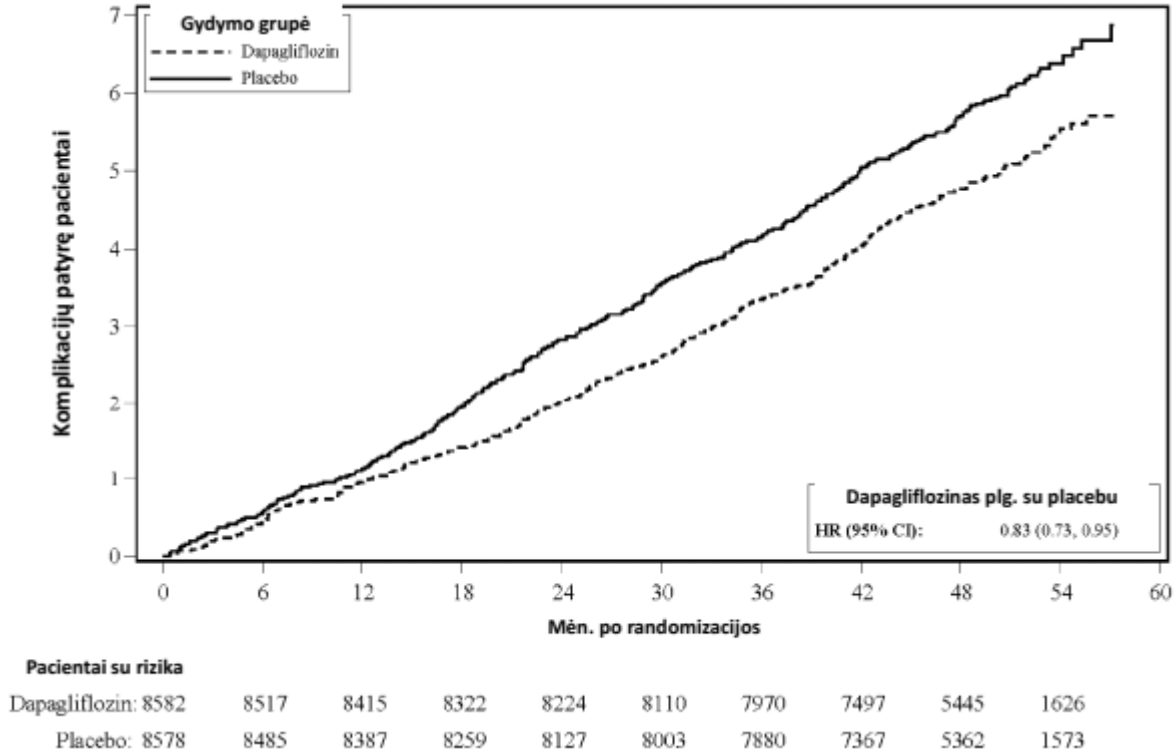
Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki pirmosios komplikacijos iš šių: kardiovaskulinė mirtis, miokardo infarktas arba išeminis insultas (*MACE*) ir laikas iki pirmosios hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo arba kardiovaskulinės mirties. Antrinės vertinamosios baigtys buvo sudėtinė inkstų baigtis ir mirtys dėl visų priežasčių.

Didžiosios kardiovaskulinės komplikacijos
Nustatyta, kad 10 mg dapagliflozino poveikis sudėtinei baigčiai (kardiovaskulinė mirtis, miokardo infarktas, išeminis insultas) yra ne prastesnis negu placebo (vienos pusės p < 0,001).

Širdies nepakankamumas ir kardiovaskulinės mirtys
Nustatytas 10 mg dapagliflozino pranašumas prieš placebą išvengiant sudėtinės baigties, kurią sudarė hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo ir kardiovaskulinės mirtys (1 pav.). Tą nulėmė skirtingas hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo dažnis, o kardiovaskulinių mirčių dažnis nesiskyrė (2 pav.).

Dapagliflozino pranašumas prieš placebą nustatytas iki tyrimo kardiovaskulinėmis ligomis sirgusiems ir jomis nesirgusiems pacientams, taip pat iki tyrimo širdies nepakankamumu sirgusiems ir juo nesirgusiems pacientams. Šis pranašumas nuosekliai pastebėtas pagrindiniuose pogrupiuose, sudarytuose pagal amžių, lytį, inkstų funkciją (aGFG) ir regioną.

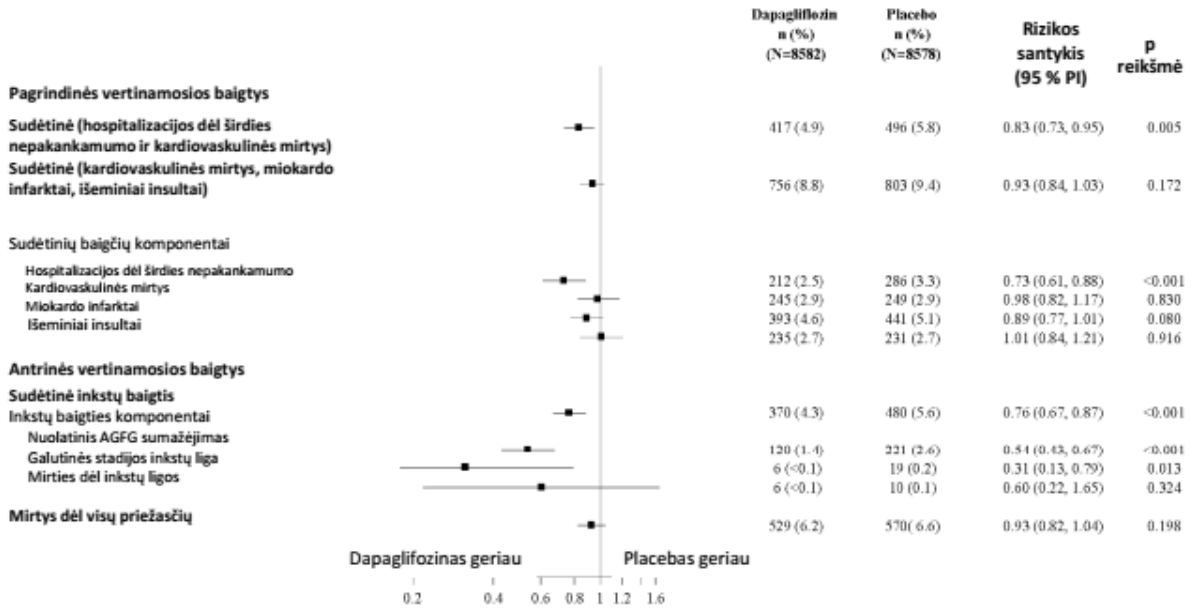
1 pav. Laikas iki pirmosios hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo arba kardiovaskulinės mirties



Pacientų su rizika skaičius – jų skaičius tam tikro laikotarpio pradžioje.
HR – (angl. *Hazard ratio*) – rizikos santykis, CI (angl. *confidence interval*) – pasikliautinasis intervalas

Pirminių ir antrinių vertinamųjų baigčių duomenys pateikiami 2 pav. Dapagliflozino pranašumo prieš placebą pagal *MACE* nenustatyta (p = 0,172), todėl sudėtinė inkstų vertinamoji baigtis ir mirštamumas dėl visų priežasčių nebuvo tiriami kaip patvirtinamosios testavimo procedūros dalis.

2 pav. Gydymo poveikis pagrindinėms ir antrinėms vertinamosioms baigtims bei jų komponentams



Sudėtinė inkstų vertinamoji baigtis apibrėžta kaip nuolatinis patvirtintas aGFG sumažėjimas ≥ 40 % iki aGFG < 60 ml/min./1,73 m^2 ir (arba) galutinės stadijos inkstų liga (dializės ≥ 90 dienų arba inksto persodinimas, nuolatinis patvirtintas aGFG < 15 ml/min./1,73 m^2) ir (arba) inkstinė arba kardiovaskulinė mirtis.

p reikšmės yra dvipusės. Antrinių vertinamųjų baigčių ir atskirų komponentų p reikšmės yra nominalios. Laikas iki pirmosios komplikacijos analizuotas *Cox* proporcingos rizikos modeliu. Nurodytas pirmųjų komplikacijų skaičius pagal atskirus komponentus; vėlesnių komplikacijų skaičius nepridėtas ir prie sudėtinės vertinamosios baigties komplikacijų.

PI – pasikliautinasis intervalas

Nefropatija
Dapagliflozinas sumažino sudėtinės vertinamosios baigties, kurią sudarė patvirtintas nuolatinis aGFG sumažėjimas, galutinės stadijos inkstų liga bei inkstinės ir kardiovaskulinės mirtys, atvejų skaičių. Skirtumą tarp grupių nulėmė inkstų baigčių komponentai – užfiksuota mažiau nuolatinio aGFG sumažėjimo, galutinės stadijos inkstų ligos ir inkstinės mirties atvejų (2 pav.).

Laiko iki nefropatijos (nuolatinio aGFG sumažėjimo, galutinės stadijos inkstų ligos arba inkstinės mirties) pasireiškimo rizikos santykis (RS), palyginus dapaglifloziną su placebu, buvo 0,53 (95 % PI – nuo 0,43 iki 0,66).

Be to, dapagliflozinas (palyginus su placebu) sumažino nuolatinės albuminurijos pirmojo pasireiškimo riziką (RS – 0,79, 95 % PI – nuo 0,72 iki 0,87) ir labiau sumažino makroalbuminuriją (RS – 1,82, 95 % PI – nuo 1,51 iki 2,20).

Širdies nepakankamumas

DAPA-HF tyrimas: širdies nepakankamumas su sumažėjusia išstūmimo frakcija (LVEF ⩽ 40 %)
Dapagliflozino poveikio širdies nepakankamumo komplikacijų profilaktikai (angl. *Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure,* DAPA-HF) tyrimas buvo tarptautinis, daugelio centrų, randomizuotas, dvigubai aklas, kontroliuotas placebu. Jame dalyvavo II-IV funkcinių klasių pagal Niujorko širdies asociaciją (angl. *New York Heart Association, NYHA*) su sumažėjusia (≤ 40 %) išstūmimo frakcija (angl. *left ventricular ejection fraction, LVEF*) sirgę pacientai. Šio tyrimo metu lygintas dapagliflozino ir placebo, vartojamų kartu su įprastiniu gydymu, poveikis kardiovaskulinės mirties ir širdies nepakankamumo pasunkėjimo rizikai.

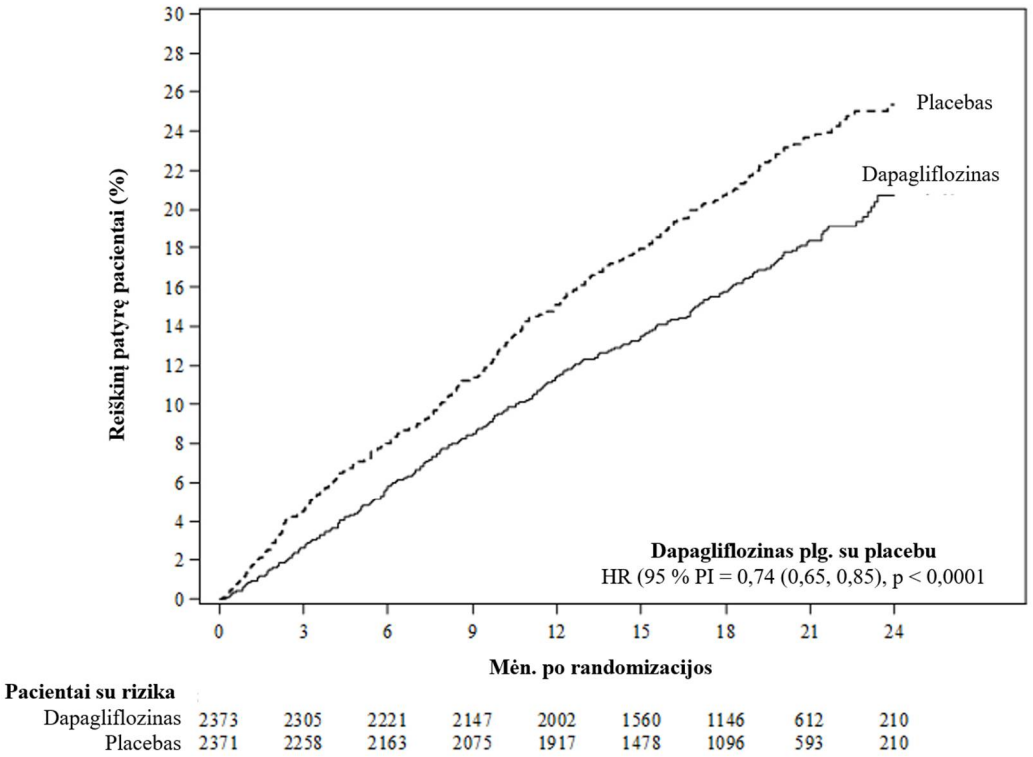
2373 iš 4744 pacientų buvo randomizuoti vartoti 10 mg dapagliflozino ir 2371 – placebą. Jų stebėjimo laikotarpio mediana buvo 18 mėn. Tirtų pacientų amžiaus mediana buvo 66 metai, 77 % buvo vyrai.

Iš pradžių 67,5 % pacientų buvo nustatyta NYHA II klasė, 31,6 % – III klasė ir 0,9 % – IV klasė, LVEF mediana buvo 32 %. 56 % pacientų širdies nepakankamumas buvo išeminės, 36 % – neišeminės ir 8 % – nežinomos kilmės. Po 42 % abejų grupių pacientų anamnezėje buvo 2 tipo cukrinis diabetas, dar po 3 % abejų grupių pacientų 2 tipo cukrinis diabetas diagnozuotas remiantis įtraukimo ir randomizacijos metu rasta HbA1c koncentracija ≥ 6,5 %. Pacientams taikytas įprastinis gydymas: 94 % vartojo AKFI, ARB arba angiotenzino receptorių ir neprilizino inhibitorių (ARNI, 11 %), 96 % – beta blokatorių, 71 % mineralokortikoidų receptorių antagonistą (MRA), 93 % – diuretiką, o 26 % turėjo implantuotą prietaisą (su defibriliatoriaus funkcija).

Tirtų pacientų aGFG įtraukimo metu buvo ≥ 30 ml/min./1,73 m^2. aGFG mediana buvo 66 ml/min./1,73 m^2, 41 % pacientų aGFG buvo < 60 ml/min./1,73 m^2 ir 15 % pacientų < 45 ml/min./1,73 m^2.

Kardiovaskulinės mirtys ir širdies nepakankamumo pasunkėjimas
Dapagliflozinas geriau už placebą apsaugojo nuo pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties, kurią sudarė kardiovaskulinės mirtys bei hospitalizacijos ir skubūs vizitai dėl širdies nepakankamumo (RS = 0,74, 95 % PI – nuo 0,65 iki 0,85, p < 0,0001). Šis poveikis pasireiškė anksti ir išliko viso tyrimo metu (3 pav.).

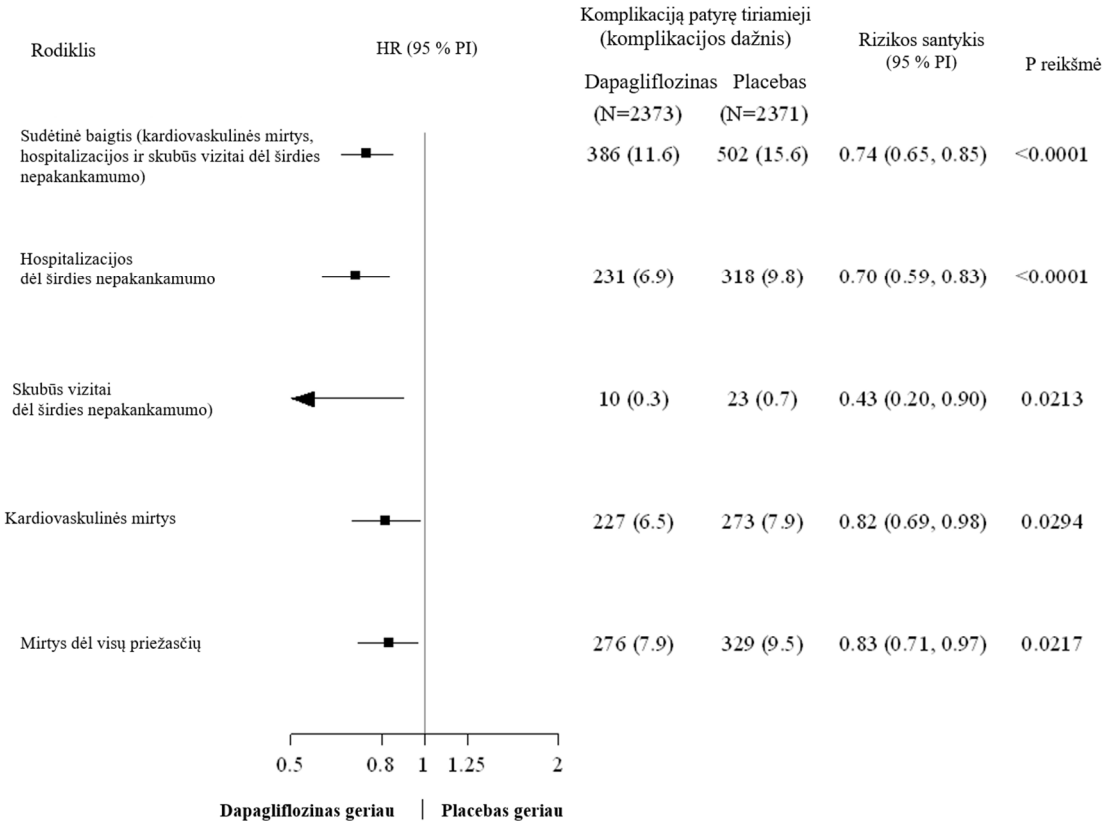
3 pav. Laikas iki pirmojo sudėtinės baigties (kardiovaskulinės mirties arba hospitalizacijos ar skubaus vizito dėl širdies nepakankamumo) atvejo



Skubus vizitas dėl širdies nepakankamumo apibrėžtas kaip skubus neplanuotas gydytojo atliktas ištyrimas, pvz., skubiosios pagalbos skyriuje, kai teko skirti gydymą dėl pasunkėjusio širdies nepakankamumo, išskyrus geriamųjų diuretikų dozės padidinimą.
Pacientų su rizika skaičius nurodytas laikotarpio pradžioje.

Įtakos gydomajam poveikiui turėjo visi 3 pagrindinės vertinamosios baigties komponentai (4 pav.). Skubių vizitų dėl širdies nepakankamumo buvo nedaug.

4 pav. Gydomasis poveikis pagrindinei sudėtinei vertinamajai baigčiai, jos komponentams ir bendram mirštamumui



Skubus vizitas dėl širdies nepakankamumo apibrėžtas kaip skubus neplanuotas gydytojo atliktas ištyrimas, pvz., skubiosios pagalbos skyriuje, kai teko skirti gydymą dėl pasunkėjusio širdies nepakankamumo, išskyrus geriamųjų diuretikų dozės padidinimą.
Atskirų komponentų pirmųjų atvejų skaičius yra tikrasis kiekvieno komponento pirmųjų atvejų skaičius. Jų suma neatitinka sudėtinės baigties atvejų skaičiaus.
Komplikacijos dažnis atitinka ją patyrusių tiriamųjų skaičių per 100 paciento stebėjimo metų.
Atskirų komponentų ir bendrojo mirštamumo p reikšmės yra nominalios.

Be to, dapagliflozinas sumažino bendrą pirmų ir pakartotinių hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo atvejų bei kardiovaskulinių mirčių skaičių: užfiksuoti 567 atvejai dapagliflozino ir 742 – placebo grupės pacientams (dažnio santykis – 0,75, 95 % PI – nuo 0,65 iki 0,88, p = 0,0002).

Dapagliflozino palankus poveikis širdies nepakankamumui pasireiškė tiek sergant 2 tipo cukriniu diabetu, tiek nesergant cukriniu diabetu. Dapagliflozinas sumažino pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties (kardiovaskulinių mirčių ir širdies nepakankamumo pasunkėjimo) atvejų riziką tiek cukriniu diabetu sirgusiems (RS = 0,75, 95 % PI – nuo 0,63 iki 0,90), tiek juo nesirgusiems (0,73, 95 % PI – nuo 0,60 iki 0,88) pacientams.

Dapagliflozino, palyginus su placebu, palankus poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai užfiksuotas ir kituose pagrindiniuose pogrupiuose, sudarytuose pagal kartu taikytą širdies nepakankamumo gydymą, inkstų funkciją (aGFG), amžių, lytį ir regioną.

Pacientų fiksuota baigtis – širdies nepakankamumo simptomai
Dapagliflozino gydomasis poveikis širdies nepakankamumo simptomams vertintas pagal Kanzaso kardiomiopatijos klausimyno bendrąjį simptomų rodiklį (angl. *Questionnaire Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ-TSS*), į kurį įtrauktas širdies nepakankamumo simptomų (nuovargio, periferinės edemos, dusulio ir ortopnėjos) pasireiškimo dažnis ir sunkumas. Šio rodiklio diapazonas yra nuo 0 iki 100, didesnis rodiklis rodo geresnę sveikatos būklę.

Dapaglifloziną vartojusiems pacientams (palyginus su vartojusiais placebą) nustatytas statistiškai reikšmingas ir kliniškai svarbus palankus poveikis širdies nepakankamumo simptomų KCCQ-TSS rodiklio pokyčiui juos įvertinus iš pradžių ir po 8 mėn. (naudos tikimybių santykis – 1,18, 95 % PI – nuo 1,11 iki 1,26, p < 0,0001). Įtakos gautiems rezultatams turėjo retesnis simptomų pasireiškimas ir mažesnė jų našta. Nustatytas palankus poveikis pagal širdies nepakankamumo simptomų palengvėjimą ir jų pasunkėjimo išvengimą.

Respondentų duomenų analizė parodė, kad dalis pacientų, kuriems po 8 mėn. nustatytas kliniškai reikšmingai (≥ 5 taškais) pagerėjęs KCCQ-TSS rodiklis, palyginus su pradiniu, dapagliflozino grupėje buvo didesnė negu placebo. Dalis pacientų, kuriems po 8 mėn. nustatytas kliniškai reikšmingai (≥ 5 taškais) pablogėjęs rodiklis, dapagliflozino grupėje buvo mažesnė negu placebo. Dapagliflozino nauda išliko ir taikant konservatyvesnes ribas didesniems kliniškai reikšmingiems pokyčiams (10 lentelė).

10 lentelė. Pacientų, kuriems po 8 mėn. nustatytas kliniškai reikšmingas KCCQ-TSS pagerėjimas ar pablogėjimas, skaičius ir procentas

Pokytis po 8 mėn., palyginus su pradiniu	**Dapagli-flozinas 10 mg n[a] = 2086**	**Placebas n[a] = 2062**		
Pagerėjimas	**n (%) pagerėjo [b]**	**n (%) pagerėjo [b]**	**Šansų santykis [c] (95 % PI)**	**p reikšmė [f]**
≥ 5 taškais	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06, 1,22)	0,0002
≥ 10 taškų	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05, 1,22)	0,0018
≥ 15 taškų	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01, 1,19)	0,0300
Pablogėjimas	**n (%) pablogėjo [d]**	**n (%) pablogėjo [d]**	**Šansų santykis [e] (95% CI)**	**p reikšmė [f]**
≥ 5 taškais	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78, 0,89)	< 0,0001
≥ 10 taškų	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79, 0,92)	< 0,0001

[a] Pacientų, kuriems buvo nustatytas KCCQ-TSS arba kurie mirė nepraėjus 8 mėn., skaičius.
[b] Pacientų, kuriems nustatytas rodiklio, palyginus su pradiniu, pagerėjimas atitinkamai bent 5, 10 arba 15 taškų, skaičius. Laikyta, kad pacientų, mirusių iki nustatyto laiko, būklė nepagerėjo.
[c] Pagerėjimo šansų santykis > 1 rodo palankesnį dapagliflozino 10 mg poveikį.
[d] Pacientų, kuriems nustatytas rodiklio, palyginus su pradiniu, pablogėjimas atitinkamai bent 5 arba 10 taškų, skaičius. Laikyta, kad pacientų, mirusių iki nustatyto laiko, būklė pablogėjo.
[e] Pablogėjimo šansų santykis < 1 rodo palankesnį dapagliflozino 10 mg poveikį.
[f] p reikšmės yra nominalios.

Nefropatija
Užfiksuoti keli inkstų sudėtinės baigties (patvirtintas nuolatinis aGFG sumažėjimas ≥ 50 %, GSIL arba mirtis dėl inkstų ligos) atvejai. Dapagliflozino grupės pacientams jų dažnis buvo 1,2 %, placebo – 1,6 %.

DELIVER tyrimas: širdies nepakankamumas su kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija > 40 %
Dapagliflozino poveikio vertinimo siekiant pagerinti gyvenimo kokybę širdies nepakankamumu su išlikusia išstūmimo frakcija sergantiems pacientams (angl. *Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure*, DELIVER) tyrimas buvo tarptautinis, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebu kontroliuojamas. Jame dalyvavo

40 metų ir vyresni pacientai, sirgę NYHA II-IV klasės širdies nepakankamumu su LVEF > 40 %, kuriems buvo rasta širdies struktūros pažeidimą rodančių duomenų. Šio tyrimo tikslas buvo palyginti dapagliflozino ir placebo poveikį kardiovaskulinės mirties ir širdies nepakankamumo pasunkėjimo rizikai.

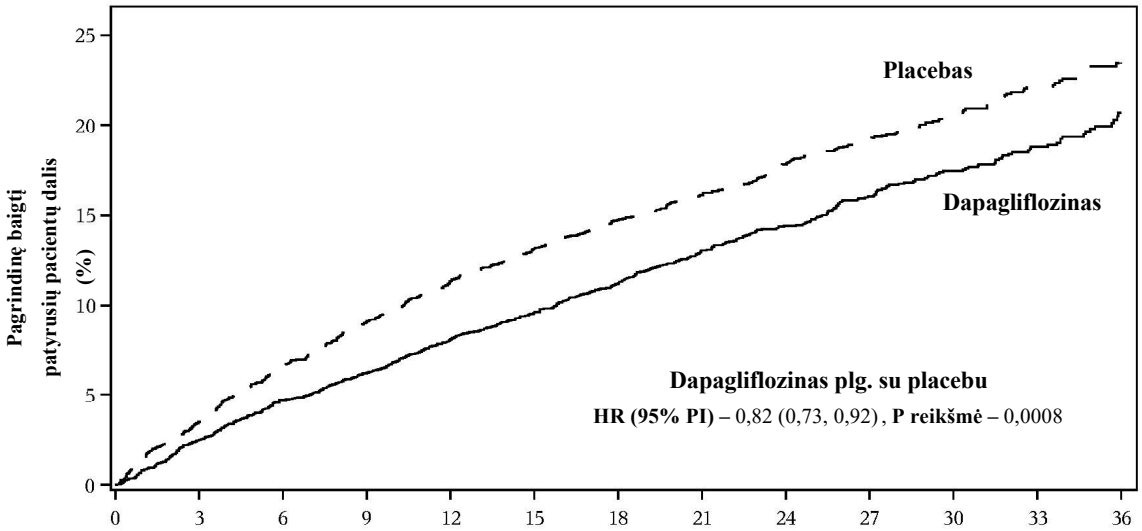
3131 iš 6263 pacientų buvo randomizuotas vartoti 10 mg dapagliflozino ir 3132 – placebą. Stebėjimo laikotarpio mediana buvo 28 mėnesiai. 654 tyrime dalyvavę pacientai (10 %) sirgo poūmiu širdies nepakankamumu (buvo randomizuoti hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo metu arba per 30 dienų po išrašymo). Vidutinis tirtų pacientų amžius buvo 72 metai, 56 % sudarė vyrai.

Iš pradžių 75 % pacientų sirgo NYHA II klasės, 24 % – III klasės ir 0,3 % – IV klasės širdies nepakankamumu. LVEF mediana buvo 54 %, 34 % pacientų LVEF buvo ≤ 49 %, 36 % – 50-59 % ir 30 % – bent 60 %. Po 45 % abejų grupių pacientų sirgo 2 tipo cukriniu diabetu. Iš pradžių tiriamieji vartojo AKFi/ARB/ARNI (77 %), beta adrenoblokatorių (83 %), diuretikų (98 %) ir MRA (43 %).

Vidutinis aGFG buvo 61 ml/min/1,73 m^2, 49 % pacientų aGFG buvo < 60 ml/min/1,73 m^2, 23 % pacientų < 45 ml/min/1,73 m^2 ir 3 % pacientų < 30 ml/min/1,73 m^2.

Vartojant dapaglifloziną, palyginus su placebu, sumažėjo pagrindinės sudėtinės baigties (kardiovaskulinės mirties, hospitalizavimo širdies nepakankamumo ar skubaus vizito dėl širdies nepakankamumo) rizika (HR 0,82 [95 % PI – 0,73, 0,92], p = 0,0008) (5 pav.).

5 pav. Laikas iki pirmojo sudėtinės baigties – kardiovaskulinės mirties, hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo ar skubaus vizito dėl širdies nepakankamumo – atvejo

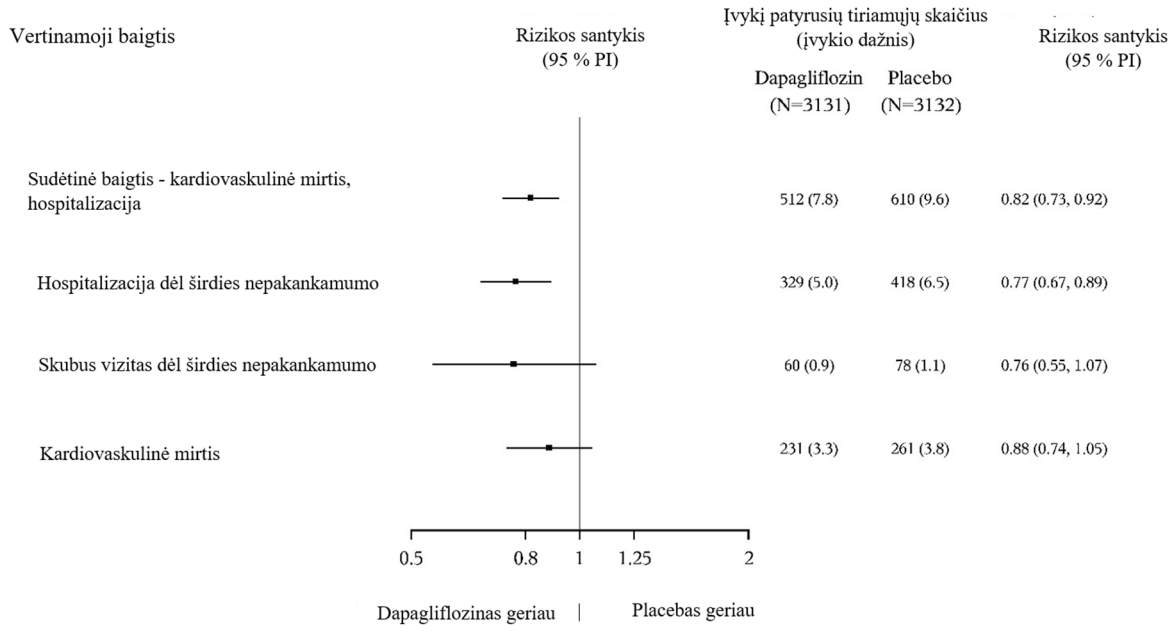


Dapagliflozinas	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389
Placebas	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383

Skubus vizitas dėl širdies nepakankamumo apibrėžtas kaip skubus neplanuotas gydytojo ištyrimas (pvz., skubiosios pagalbos skyriuje), kai reikėjo gydymo dėl pasunkėjusio širdies nepakankamumo (kitokio negu vien geriamųjų diuretikų dozės padidinimas).
Pacientų su rizika skaičius nurodytas gydymo pradžioje.

6 pav. pavaizduota visų 3 komponentų įtaka gydomojo poveikio pagrindinei sudėtinei baigčiai.

6 pav. Gydomasis poveikis pagrindinei sudėtinei baigčiai ir jos komponentams



Skubus vizitas dėl širdies nepakankamumo apibrėžtas kaip skubus neplanuotas gydytojo ištyrimas (pvz., skubiosios pagalbos skyriuje), kai reikėjo gydymo dėl pasunkėjusio širdies nepakankamumo (kitokio negu vien geriamųjų diuretikų dozės padidinimas).
Kiekvieno komponento pirmųjų atvejų skaičius yra faktinis; jų suma neatitinka bendro sudėtinės baigties atvejų skaičiaus.
Atvejų dažnis pateikiamas kaip jų patyrusių pacientų skaičius per 100 paciento stebėjimo metų.
Kardiovaskulinė mirtis, kuri čia pateikiama kaip pagrindinės baigties komponentas, taip pat patikrinta kaip antrinė baigtis atlikus formalią 1 tipo klaidos kontrolę.

Dapagliflozino grupės pacientai patyrė mažiau širdies nepakankamumo komplikacijų (įskaitant pirmas ir pakartotines hospitalizacijas dėl širdies nepakankamumo bei skubius vizitus dėl širdies nepakankamumo), mažiau jų mirė dėl širdies ir kraujagyslių ligų negu placebo grupėje (iš viso 815 atvejų dapagliflozino ir 1057 – placebo grupėje, dažnio santykis – 0,77 [95 % PI 0,67, 0,89], p = 0,0003).

Dapagliflozino poveikio pagrindinei baigčiai pranašumas prieš placebą nustatytas LVEF ≤ 49 %, 50-59 % ir ≥ 60 % pogrupiuose. Jis nuosekliai atsikartojo ir kituose pagrindiniuose pogrupiuose, sudarytuose, pvz., pagal amžių, lytį, NYHA klasę, NT-proBNP aktyvumą, atskirai paėmus poūmius atvejus ir 2 tipo cukriniu diabetu sirgusius pacientus.

Pacientų fiksuota baigtis – širdies nepakankamumo simptomai
Dapagliflozinas, palyginus su placebu, statistiškai reikšmingai palengvino širdies nepakankamumo simptomus įvertinus pagal KCCQ-TSS pokytį per pirmuosius 8 mėnesius (palankaus poveikis tikimybės santykis – 1,11 [95 % PI – 1,03, 1,21], p = 0,0086). Įtakos šiems duomenims turėjo simptomų pasireiškimo suretėjimas ir simptomų palengvėjimas.

Nagrinėjant į gydymą reagavusių pacientų duomenis nustatyta, kad per pirmuosius 8 mėnesius vidutiniškai (≥ 5 balai) arba smarkiai (≥ 14 balų) pablogėjo mažesnės dapagliflozino grupės pacientų dalies KCCQ-TSS rodiklis negu placebo. Vidutinį pablogėjimą patyrė 24,1 % dapaglifloziną ir 29,1 % placebą vartojusių pacientų (šansų santykis – 0,78 [95 % PI – 0,64, 0,95]), o didelį pablogėjimą – atitinkamai 13,5 % ir 18,4 % pacientų (šansų santykis – 0,70 [95 % PI – 0,55, 0,88]). Pacientų, kurių būklė šiek tiek ar vidutiniškai (≥ 13 balų) arba labai (≥ 17 balų) pagerėjo, dalis tarp gydymo grupių nesiskyrė.

Širdies nepakankamumas DAPA-HF ir DELIVER tyrimų metu
Atlikus bendrą DAPA-HF ir DELIVER tyrimų analizę, sudėtinės vertinamosios baigties (kardiovaskulinės mirties, hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo ar skubaus vizito dėl širdies

nepakankamumo) HR vartojant dapagliflozinią ir placebą buvo 0,78 (95 % PI – 0,72, 0,85, p < 0,0001). Gydomasis poveikis nuosekliai pasireiškė visame LVEF diapazone ir nesilpnėjo dėl LVEF.

Atlikus iš anksto nustatytą bendrą DAPA-HF ir DELIVER tyrimų analizę pacientų lygyje, dapagliflozinas, palyginus su placebu, sumažino kardiovaskulinės mirties riziką (HR – 0,85 [95 % PI – 0,75, 0,96], p = 0,0115). Įtakos šiam poveikiui turėjo abiejų tyrimų duomenys.

Lėtinė inkstų liga

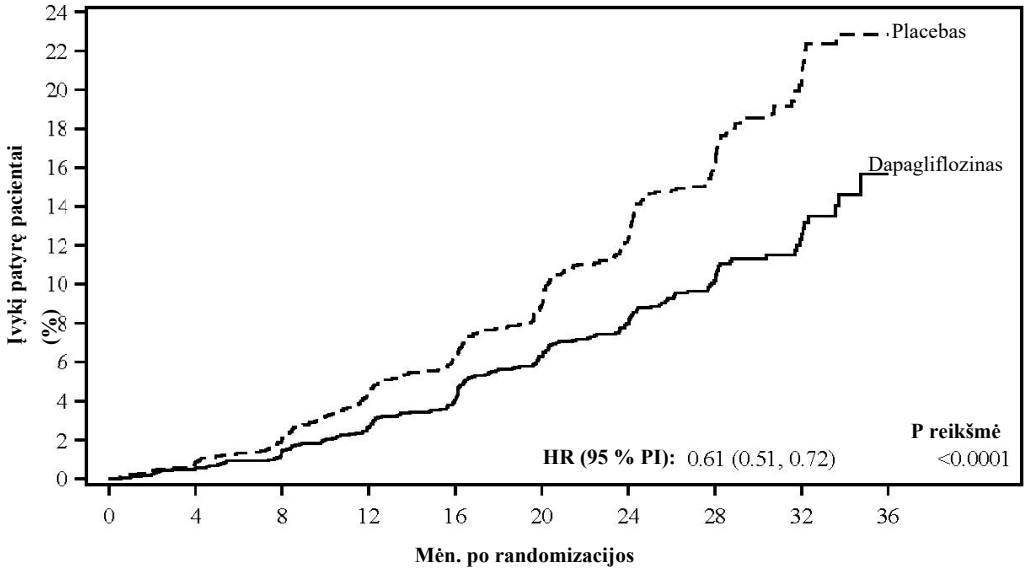
Dapagliflozino poveikio lėtine inkstų liga sergančių pacientų inkstų baigtims ir kardiovaskuliniam mirštamumui tyrimas (angl. *The Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease*, DAPA-CKD) buvo tarptautinis daugelio centrų, randomizuotas, dvigubai koduotas, kontroliuotas placebu. Jame dalyvavo lėtine inkstų liga (angl. *Chronic Kidney Disease*, CKD) sirgę pacientai, turėję aGFG nuo ≥ 25 iki ≤ 75 ml/min/1,73 m2 ir albuminuriją (UACR – nuo ≥ 200 iki ≤ 5000 mg/g). Lygintas dapagliflozino ir placebo poveikis, papildantis įprastinį gydymą, sudėtinės baigties atvejų dažniui. Sudėtinę baigtį sudarė nuolatinis aGFG sumažėjimas ≥ 50 %, galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) (apibrėžta kaip aGFG nuolat < 15 ml/min/1,73 m2, nuolatinės dializės arba inksto persodinimas) ir mirtis nuo kardiovaskulinės arba inkstų ligos.

2152 iš 4304 pacientų buvo randomizuoti vartoti 10 mg dapagliflozino, o 2152 – placebą. Jie buvo stebimi laikotarpį, kurio mediana – 28,5 mėn. Gydymas tęstas ir tyrimo metu aGFG pasiekus < 25 ml/min/1,73 m2; jį buvo leidžiama tęsti ir atsiradus dializių poreikiui.

Tirtos populiacijos vidutinis amžius buvo 61,8 metų, 66,9 % sudarė vyrai. Iš pradžių vidutinis aGFG buvo 43,1 ml/min./1,73 m2, UACR mediana – 949,3 mg/g, 44,1 % pacientų aGFR buvo nuo 30 iki < 45 ml/min./1,73 m2, 14,5 % pacientų aGFG buvo < 30 ml/min./1,73 m2. 67,5 % pacientų sirgo 2 tipo cukriniu diabetu. Taikytas įprastinis (angl. *standard of care*, SOC) gydymas, 97 % pacientų vartojo angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (AKFi) arba angiotenzino receptorių blokatorių (ARB).

Tyrimas nutrauktas nesulaukus planinės analizės datos dėl veiksmingumo priežasties atsižvelgus į nepriklausomo duomenų stebėjimo komiteto (angl. *Data Monitoring Committee*) rekomendaciją. Dapagliflozinas geriau už placebą apsaugojo nuo pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties, kurią sudarė nuolatinis aGFG sumažėjimas ≥ 50 %, galutinės stadijos inkstų ligos pasireiškimas arba mirtis nuo kardiovaskulinės ar inkstų ligos. Įvertinus Kaplan-Meier laikotarpio iki pirmojo pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties pasireiškimo kreives, gydomasis poveikis nustatytas po 4 mėn. ir išliko iki tyrimo pabaigos (7 pav.).

7 pav. Laikotarpis iki pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties (nuolatinio aGFG sumažėjimo ≥ 50 %, galutinės stadijos inkstų ligos arba mirties nuo kardiovaskulinės ar inkstų ligos)

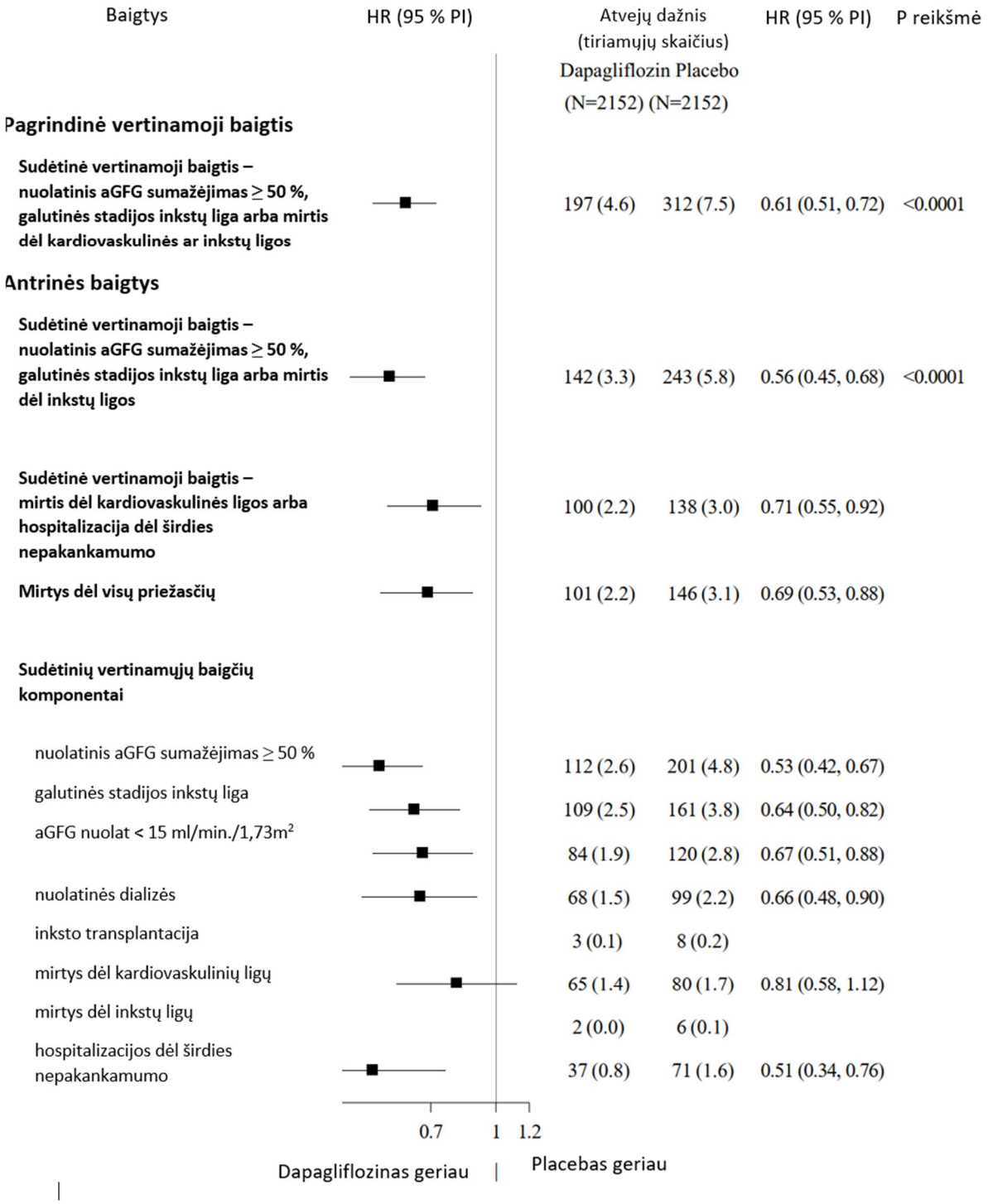


Pacientai su rizika										
Dapagliflozinas	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Placebas	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Pacientų su rizika skaičius nurodytas laikotarpio pradžioje.

Įtakos gydomajam poveikiui turėjo kiekvienas iš 4 pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties komponentų. Be to, dapagliflozinas ≥ 50 % sumažino dažnį sudėtinės vertinamosios baigties, kurią sudarė nuolatinis aGFG sumažėjimas ≥ 50 %, galutinės stadijos inkstų ligos pasireiškimas ir mirtis dėl inkstų ligos, bei sudėtinės vertinamosios baigties, kurią sudarė mirtis dėl kardiovaskulinės ligos ir hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo. Dapagliflozinas pagerino lėtine inkstų liga sirgusių pacientų bendrą išgyvenimą ir reikšmingai sumažino dėl bet kurios priežasties mirusių pacientų dalį (8 pav.).

8 pav. Gydomasis poveikis pagrindinei ir antrinėms sudėtinėms vertinamosioms baigtims, jų atskiriems komponentams ir mirčių dėl bet kurios priežasties skaičiui



Atskirų komponentų pirmųjų atvejų skaičius – tai tikrasis pirmųjų kiekvieno komponento atvejų skaičius (jų suma neatitinka sudėtinės baigties atvejų skaičiaus).
Atvejų dažnis rodo juos patyrusių tiriamųjų skaičių per 100 paciento stebėjimo metų.
Rizikos santykių įverčiai nepateikiami pogrupiuose, kuriuose iš viso (abejose grupėse kartu paėmus) užfiksuota mažiau kaip 15 atvejų.

Dapagliflozino nauda nuosekliai pasireiškė lėtine inkstų liga sirgusiems pacientams, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu arba juo nesirgo. Dapagliflozinas ≥ 50 % sumažino dažnį pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties, kurią sudarė nuolatinis aGFG sumažėjimas, galutinės stadijos inkstų ligos pasireiškimas ir mirtis nuo kardiovaskulinės arba inkstų ligos. 2 tipo cukriniu diabetu sirgusiems

žmonėms HR buvo 0,64 (95 % PI – nuo 0,52 iki 0,79), o juo nesirgusiems pacientams – 0,50 (95 % PI – nuo 0,35 iki 0,72).

Palankesnis dapagliflozino, palyginus su placebu, poveikis pagrindinei sudėtinei vertinamajai baigčiai taip pat nuosekliai pasireiškė pagrindiniuose pogrupiuose, sudarytuose pagal aGFG, amžių, lytį ir regioną.

Vaikų populiacija

2 tipo cukrinis diabetas
10-24 metų amžiaus pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, klinikinio tyrimo metu 39 buvo randomizuoti vartoti 10 mg dapagliflozino ir 33 – placebą metformino, insulino arba metformino ir insulino derinio poveikiui papildyti. Randomizacijos metu 74 % pacientų buvo jaunesni kaip 18 metų. Koreguotas vidutinis HbA1c pokytis vartojus dapagliflozinę (palyginus su placebu) nuo tyrimo pradžios iki 24 savaitės buvo -0,75 % (95 % PI -1,65, 0,15). Koreguotas vidutinis HbA1c, palyginus su pradiniu, pokytis jaunesnių kaip 18 metų tiriamųjų, vartojusių dapagliflozinę (palyginus su placebu), grupėje buvo -0,59 % (95 % PI -1,66, 0,48). 18 metų ir vyresniems tiriamiesiems, vartojusiems dapagliflozinę, HbA1c, palyginus su pradiniu, vidutiniškai 1,52 % sumažėjo (n = 9), o vartojusiems placebą – vidutiniškai 0,17 % padidėjo (n = 6). Veiksmingumas ir saugumas buvo panašūs kaip dapagliflozinę vartojusiems suaugusiesiems. Saugumą ir toleravimą papildomai patvirtinto 28 savaičių tęstinis saugumo tyrimas.

Širdies nepakankamumas ir lėtinė inkstų liga
Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti dapagliflozino tyrimų kardiovaskulinių komplikacijų profilaktikai su visais vaikų, sergančių lėtiniu širdies nepakankamumu ir lėtine inkstų liga, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Dapagliflozino vidutinis terminalinis pusinis periodas sveikų asmenų, pavartojusių vieną 10 mg dozę per burną, plazmoje ($t_{1/2}$) yra 12,9 val. Į veną pavartoto dapagliflozino vidutinis bendras sisteminis

klirensas yra 207 ml/min. Daugiausia dapagliflozino ir su juo susijusių metabolitų eliminuojama išskiriant su šlapimu, nepakitęs dapagliflozinas jame sudaro mažiau kaip 2 %. Pavartojus 50 mg ^{14}C žymėto dapagliflozino, eliminuoto radioaktyvumo rasta 96 % radioaktyvumo (75 % šlapime ir 21 % išmatose). Maždaug 15 % išmatose randamo kiekio sudaro nepakitęs dapagliflozinas.

Tiesinis pobūdis

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

Tam tikros populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija
Esant pusiausvyrinei būklei (7 paras vartojus 20 mg dapagliflozino 1 kartą per parą), 2 tipo cukriniu diabetu sirgusiems asmenims, kurių inkstų funkcija buvo lengvai, vidutiniškai ar sunkiai sutrikusi (pagal joheksolio plazmos klirensą) sisteminė dapagliflozino ekspozicija buvo atitinkamai 32 %, 60 % ir 87 % didesnė negu sirgusiems 2 tipo cukriniu diabetu ir turėjusiems normalią inkstų funkciją. Gliukozės kiekis paros šlapime esant pusiausvyrinei koncentracijai labai priklausė nuo inkstų funkcijos: 2 tipo cukriniu diabetu sirgusių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo lengvai, vidutiniškai ar sunkiai sutrikusi, paros šlapime rasta atitinkamai 85 g, 52 g, 18 g ir 11 g gliukozės. Hemodializės įtaka dapagliflozino ekspozicijai nežinoma. Susilpnėjusios inkstų funkcijos poveikis sisteminei ekspozicijai vertintas naudojant populiacinės farmakokinetikos modelį. Kaip ir buvo tikėtasi atsižvelgiant į ankstesnius duomenis, sumodeliuotas AUC lėtine inkstų liga sergantiems pacientams buvo didesnis negu turintiems normalią inkstų funkciją; lėtinę inkstų ligą turintiems pacientams, kurie serga ir neserga 2 tipo cukriniu diabetu, jis reikšmingai nesiskyrė.

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

Senyvi (65 metų ir vyresni) žmonės
Vien dėl amžiaus asmenų iki 70 metų ekspozicija reikšmingai klinikai nepadidėja. Vis dėlto galima tikėtis ekspozicijos padidėjimo dėl su amžiumi susijusio inkstų funkcijos silpnėjimo. Duomenų daryti išvadoms dėl vyresnių kaip 70 metų pacientų ekspozicijos nepakanka.

Vaikų populiacija
Farmakokinetika ir farmakodinamika (gliukozurija) 2 tipo cukriniu diabetu sirgusiems 10-17 metų vaikams buvo panaši kaip 2 tipo cukriniu diabetu sirgusiems suaugusiesiems.

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

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

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

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460i)
Laktozė
Krospovidonas (E1202)
Silicio dioksidas (E551)
Magnio stearatas (E470b)

Plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3350 (E1521)
Talkas (E553b)
Geltonas geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio / aliuminio lizdinės plokštelės.

Forxiga 5 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuotės po 14, 28 arba 98 plėvele dengtas tabletes neperforuotose kalendorinėse lizdinėse plokštelėse.
Pakuotės po 30x1 arba 90x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Forxiga 10 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuotės po 14, 28 arba 98 plėvele dengtas tabletes neperforuotose kalendorinėse lizdinėse plokštelėse.
Pakuotės po 10x1, 30x1 arba 90x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Forxiga 5 mg plėvele dengtos tabletės

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

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

Forxiga 10 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/12/795/006 – 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/795/007 – 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/12/795/008 – 98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/12/795/009 – 30 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji pakuotė)
EU/1/12/795/010 – 90 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji pakuotė)
EU/1/12/795/011 – 10 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji pakuotė)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data – 2012 m. lapkričio 12 d.
Paskutinio perregistravimo data – 2017 m. rugpjūčio 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

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

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

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

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedija

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

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

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

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

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ 5 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Forxiga 5 mg plėvele dengtos tabletės
dapagliflozinum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengtos tabletės

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

forxiga 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

PERFORUOTOS DALOMOSIOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS 5 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Forxiga 5 mg tabletės
dapagliflozinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

KALENDORINĖS NEPERFORUOTOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS 5 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Forxiga 5 mg tabletės
dapagliflozinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis Antradienis Trečiadienis Ketvirtadienis Penktadienis Šeštadienis Sekmadienis

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ 10 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Forxiga 10 mg plėvele dengtos tabletės
dapagliflozinum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengtos tabletės

10x1 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30x1 plėvele dengtų tablečių
90x1 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/795/006 – 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/795/007 – 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/12/795/008 – 98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/12/795/009 – 30 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji pakuotė)
EU/1/12/795/010 – 90 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji pakuotė)
EU/1/12/795/011 – 10 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

forxiga 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

PERFORUOTOS DALOMOSIOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS 10 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Forxiga 10 mg tabletės
dapagliflozinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

KALENDORINĖS NEPERFORUOTOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS 10 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Forxiga 10 mg tabletės
dapagliflozinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis Antradienis Trečiadienis Ketvirtadienis Penktadienis Šeštadienis Sekmadienis

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

NEPERFORUOTOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS 10 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Forxiga 10 mg tabletės
dapagliflozinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Forxiga ir kam ji vartojama

Kas yra Forxiga?
Forxiga sudėtyje yra veikliosios medžiagos – dapagliflozino. Ji priklauso vaistų, vadinamų natrio ir gliukozės vienos krypties nešiklio (angl. *sodium glucose co-transporter-2, SGLT2*) inhibitoriais, grupei. Šie vaistai blokuoja SGLT2 baltymą inkstuose. Jį užblokavus, iš kraujo su šlapimu pašalinami cukrus (gliukozė), druska (natris) ir vanduo.

Kam vartojama Forxiga?
Forxiga yra skirta:

- **2 tipo cukriniam diabetui gydyti:**
  - suaugusiesiems ir vaikams nuo 10 metų;
  - kai 2 tipo cukriniam diabetui kontroliuoti nepakanka dietos ir fizinio krūvio;
  - Forxiga gali būti vartojama atskirai arba kartu su kitais vaistais nuo cukrinio diabeto;
  - vartojant šį vaistą, svarbu toliau laikytis gydytojo, vaistininko arba slaugytojo nurodymų dėl dietos ir fizinio krūvio.

- **Širdies nepakankamumui gydyti:**
  - suaugusiems (nuo 18 metų), kurių širdis nepumpuoja kraujo taip gerai kaip turėtų.

- **Lėtinė inkstų liga:**
  - suaugusiesiems, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi.

Kas yra 2 tipo cukrinis diabetas ir kaip padeda Forxiga?
- Sergant 2 tipo cukriniu diabetu, organizmas gamina per mažai insulino arba nesugeba jo tinkamai panaudoti. Dėl to padidėja cukraus kiekis kraujyje ir gali pasireikšti sunkių komplikacijų – širdies arba inkstų liga, aklumas, rankų ir kojų kraujotakos pablogėjimas.
- Forxiga šalina cukraus perteklių iš organizmo. Be to, šis vaistas gali padėti išvengti širdies ligos.

Kas yra širdies nepakankamumas ir kaip juo sergant padeda Forxiga?

- Šios rūšies širdies nepakankamumas pasireiškia tuomet, kai širdis nepumpuoja kraujo į plaučius ir kitas organizmo dalis taip gerai kaip turėtų. Dėl to gali pasireikšti sunkių sutrikimų ir prireikti gydymo ligoninėje.
- Dažniausi širdies nepakankamumo simptomai yra dusulys, nuolatinis nuovargis arba didelis nuovargis ir kulkšnių patinimas.
- Forxiga padeda išvengti širdies nepakankamumo pasunkėjimo ir palengvina simptomus. Šis vaistas gali sumažinti poreikį vykti į ligoninę ir padėti kai kuriems pacientams išgyventi ilgiau.

Kas yra lėtinė inkstų liga ir kaip ja sergant padeda Forxiga?
- Sergant lėtine inkstų liga, palaipsniui silpnėja inkstų funkcija, todėl jie nebegali valyti ir filtruoti kraujo kaip turėtų. Dėl inkstų funkcijos silpnėjimo gali sunkiai sutrikti sveikata ir tekti gydytis ligoninėje.
- Forxiga padeda apsaugoti inkstus, kad jų funkcija nesilpnėtų. Tai gali padėti prailginti kai kurių pacientų gyvenimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Forxiga

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę:

Diabetinė ketoacidozė:
- Jeigu sergate cukriniu diabetu ir Jums pasireiškė pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, didelis troškulys, dažnas ir gilus kvėpavimas, sutriktų orientacija, atsirastų neįprastas mieguistumas ar silpnumas, saldus kvapas iš burnos, saldus ar metalo skonis, pakistų šlapimo ar prakaito kvapas arba pradėtų greitai mažėti Jūsų svoris.
- Šie simptomai gali rodyti diabetinę ketoacidozę – retą, bet sunkią ir kartais pavojingą gyvybei būklę, kuri gali pasireikšti sergant cukriniu diabetu, kai padidėja ketoninių kūnų kiekis kraujyje ir šlapime (tai nustatoma tiriant kraują.
- Diabetinės ketoacidozės rizika gali padidėti ilgai badaujant, piktnaudžiaujant alkoholiniais gėrimais, netekus daug skysčių, greitai sumažinus insulino dozę arba padidėjus jo poreikiui dėl didelės apimties operacijos arba sunkios ligos).
- Vartojant Forxiga, diabetinė ketoacidozė gali pasireikšti net kai cukraus kiekis kraujyje yra normalus.

Įtarę, kad Jums pasireiškė diabetinė ketoacidozė, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę, o šio vaisto daugiau nevartokite.

Tarpvietės nekrozinis fascitas:
- Nedelsdami pasikonsultuokite su gydytoju, jeigu pasireikštų simptomų derinys, kurį sudaro skausmas, skausmingumas, paraudimas ar patinimas lytinių organų srityje arba tarp jų ir išeinamosios angos kartu su karščiavimu ar bendru negalavimu. Šie simptomai gali rodyti retą, bet sunkią ir net galinčią sukelti pavojų gyvybei infekciją, vadinamą tarpvietės nekrozuojančiu fascitu (*Fournier* gangrena), dėl kurios suyra poodinis audinys. *Fournier* gangreną reikia skubiai gydyti.

Prieš pradėdami vartoti Forxiga, pasikonsultuokite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju:
- jeigu Jūs sergate 1 tipo diabetu (juo dažniausiai susergama jaunystėje, kai organizmas visai negamina insulino) – šiai ligai gydyti Forxiga vartoti negalima;
- jeigu sergate cukriniu diabetu ir nesveiki Jūsų inkstai – tuomet Jūsų gydytojas gali patarti Jums vartoti papildomą arba kitą vaistą cukraus kiekiui kraujyje reguliuoti;

- jeigu nesveikos Jūsų kepenys – tuomet Jūsų gydytojas gali skirti mažesnę pradinę šio vaisto dozę;
- jeigu vartojate kraujospūdį mažinančių (antihipertenzinių) vaistų arba Jūsų kraujospūdis buvo ar yra sumažėjęs (ši būklė vadinama hipotenzija). Daugiau informacijos apie tai pateikiama žemiau, skyriuje „Kiti vaistai ir Forxiga“;
- jeigu cukraus kiekis Jūsų kraujyje yra labai didelis (dėl jo gali pasireikšti dehidratacija – per didelio skysčio kiekio netekimas). Galimi dehidratacijos požymiai išvardyti 4 skyriuje. Jeigu jaučiate bent vieną iš ten išvardytų sutrikimų, apie tai pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti Forxiga;
- jeigu pykina, vemiate arba pradėjote karščiuoti arba negalite valgyti ar gerti. Šios būklės gali sukelti dehidrataciją (skysčių netekimą). Tokiu atveju gydytojas gali patarti Jums laikinai (kol šie sutrikimai praeis) nutraukti Forxiga vartojimą, kad organizmas neprarastų per daug skysčio;
- jeigu Jums dažnai kartojasi šlapimo takų infekcijos.

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

Cukrinis diabetas ir pėdų priežiūra
Jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu, tai svarbu reguliariai tikrinti pėdas ir laikytis visų kitų sveikatos priežiūros specialistų patarimų dėl jų priežiūros.

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

Vaikams ir paaugliams
Forxiga galima vartoti 10 metų ir vyresniems vaikams 2 tipo cukriniam diabetui gydyti. Jaunesniems kaip 10 metų vaikams duomenų nėra.

Vaikų ir paauglių iki 18 metų širdies nepakankamumui ar lėtinei inkstų ligai gydyti Forxiga vartoti nerekomenduojama, kadangi jos poveikis šiems pacientams netirtas.

Kiti vaistai ir Forxiga
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Gydytojui pasakyti ypač svarbu:
- jeigu Jūs vartojate vaistų, skatinančių vandens pasišalinimą iš organizmo (diuretikų);
- jeigu Jūs vartojate kitų cukraus kiekį kraujyje mažinančių vaistų, pvz., insulino arba sulfonilkarbamidų grupės. Gydytojas gali patarti sumažinti šių vaistų dozes, kad per daug nesumažėtų cukraus kiekis Jūsų kraujyje (t.y. kad išvengtumėte hipoglikemijos);
- jeigu Jūs vartojate vaistą, kurio sudėtyje yra ličio (Forxiga gali sukelti ličio kiekio kraujyje sumažėjimą).

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Forxiga gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Vartojant šį vaistą kartu su kitais (sulfonilkarbamidu arba insulinu), gali per daug sumažėti cukraus kiekis kraujyje (pasireikšti hipoglikemija) ir atsirasti tokių simptomų (drebulys, prakaitavimas, regos sutrikimų), dėl kurių gali sutrikti Jūsų gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Jeigu vartojant Forxiga Jums svaigsta galva, tai nevairuokite ir nedirbkite su jokiais įrankiais ar mechanizmais.

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

3. Kaip vartoti Forxiga

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

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

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

Jūsų gydytojas gali nurodyti vartoti Forxiga kartu su vienu ar keliais kitais vaistais. Prisiminkite, kad ir kitus vaistus būtina vartoti kaip nurodė gydytojas. Tai padės užtikrinti geriausią poveikį Jūsų sveikatai.

Dieta ir fizinis krūvis gali padėti organizmui geriau panaudoti kraujyje esantį cukrų. Jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu, tai vartojant Forxiga, svarbu toliau laikytis gydytojo rekomenduotos dietos ir vykdyti fizinio krūvio programą.

Ką daryti pavartojus per didelę Forxiga dozę?
Jeigu išgertumėte per daug Forxiga tablečių, nedelsdami pasitarkite su savo gydytoju arba vykite į ligoninę. Pasiimkite su savimi perdozuoto vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Forxiga
Ką daryti užmiršus išgerti tabletę, priklauso nuo to, kiek liko laiko iki kitos dozės.
- Jeigu iki kitos dozės liko 12 val. arba daugiau, tai praleistą Forxiga dozę išgerkite iškart prisiminę, o kitą dozę gerkite įprastu laiku.
- Jeigu iki kitos dozės liko mažiau kaip 12 val., tai užmirštą dozę praleiskite, o kitą gerkite įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos Forxiga dozės norint kompensuoti praleistąją.

Nustojus vartoti Forxiga
Nenutraukite Forxiga vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Jeigu sergate cukriniu diabetu, tai nevartojant šio vaisto, gali padidėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

- **angioedema**, kuri pasitaiko labai retai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų).
  Angioedemos požymiai yra šie:
  - veido, liežuvio ar gerklės patinimas;
  - pasunkėjęs rijimas;
  - dilgėlinė ir kvėpavimo sutrikimai.

- **diabetinė ketoacidozė**, kuri yra reta 2 tipo diabetu sergantiems pacientams (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų).
  Diabetinės ketoacidozės požymiai yra šie (taip pat žr. 2 skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“):
  - padidėjęs ketoninių kūnų kiekis šlapime ar kraujyje;
  - pykinimas ar vėmimas;
  - pilvo skausmas;
  - didelis troškulys;
  - dažnas ir gilus kvėpavimas;
  - sutrikusi orientacija;
  - neįprastas mieguistumas ar nuovargis;
  - saldus kvapas iš burnos, saldus ar metalo skonis joje arba pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas;
  - greitas kūno svorio mažėjimas.

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

- **tarpvietės nekrozuojantis fascitas** (*Fournier* gangrena) – sunki lytinių organų arba srities tarp jų ir išeinamosios angos minkštųjų audinių infekcija (pasireiškia labai retai).

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

- **šlapimo takų infekcija** (pasitaiko dažnai, t.y. rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).

Sunkios šlapimo takų infekcijos požymiai yra šie:
- drebulys ir (arba) karščiavimas;
- deginimo pojūtis šlapinantis;
- nugaros ar šono skausmas.

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

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

- **sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje** (hipoglikemija) – tai atsitinka labai dažnai (ne rečiau kaip 1 iš 10 cukriniu diabetu sergančių pacientų, vartojančių šį vaistą kartu su sulfonilkarbamidais arba insulinu).

Sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje požymiai yra šie:
- drebulys, prakaitavimas, didelis nerimas, dažni širdies susitraukimai;
- alkis, galvos skausmas, pakitęs matymas;
- pakitusi nuotaika ar sutrikusi orientacija.

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

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vartojant Forxiga
Dažnas:

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

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
- per didelio skysčio kiekio netekimas (dehidratacija), dėl kurio burna gali pasidaryti labai sausa ar lipni, sumažėti arba visai neišsiskirti šlapimo, padažnėti širdies veikla;
- troškulys;
- vidurių užkietėjimas;
- naktiniai prabudimai šlapintis;
- sausa burna;
- sumažėjęs kūno svoris;
- padidėjęs kreatinino kiekis (nustatomas laboratoriniais tyrimais) – pradedant gydyti;
- padidėjęs šlapalo kiekis (nustatomas laboratoriniais tyrimais).

Labai retas:
- inkstų uždegimas (tubulointersticinis nefritas).

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

5. Kaip laikyti Forxiga

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ar dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Forxiga sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra dapagliflozinas.
  Kiekvienoje Forxiga 5 mg plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra dapagliflozino propanediolo monohidrato kiekis, atitinkantis 5 mg dapagliflozino
  Kiekvienoje Forxiga 10 mg plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra dapagliflozino propanediolo monohidrato kiekis, atitinkantis 10 mg dapagliflozino.
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - tabletės šerdyje: mikrokristalinė celiuliozė (E460i), laktozė (žr. 2 skyrių „Forxiga sudėtyje yra laktozės“), krospovidonas (E1202), silicio dioksidas (E551), magnio stearatas (E470b);

- plėvelėje: polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), makrogolis 3350 (E1521), talkas (E553b), geltonas geležies oksidas (E172).

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

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

Į Lietuvą gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

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