ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Jedna tabletka 5 mg zawiera 25 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Żółte, dwuwypukłe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 0,7 cm, z jednej strony oznaczone „5”, z drugiej „1427”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cukrzyca typu 2
Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne

- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.

Wyniki badań dotyczące terapii skojarzonych, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzeń w obrębie układu sercowo-naczyniowego oraz analizowanych populacji, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1.

Cukrzyca typu 1
Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 1 w skojarzeniu z insuliną u pacjentów ze wskaźnikiem BMI ≥27 kg/m^2, gdy insulina nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii pomimo optymalnej insulinoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Cukrzyca typu 2
Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.

W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodna sulfonylomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Cukrzyca typu 1
Leczenie produktem Forxiga ma być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów zajmujących się leczeniem cukrzycy typu 1.

Zalecana dawka to 5 mg raz na dobę.

Dapagliflozynę można podawać wyłącznie jako uzupełnienie leczenia insuliną.

Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną:
- Należy ocenić czynniki ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis, DKA) (patrz punkt 4.4).
- Należy się upewnić, że stężenie ciał ketonowych jest prawidłowe. W przypadku zwiększonego stężenia ciał ketonowych (stężenia beta-hydroksymaślanu wyższe niż 0,6 mmol/l lub zawartości ciał ketonowych w moczu oznaczonej +) leczenia dapagliflozyną nie należy rozpoczynać do czasu doprowadzenia wyników oznaczeń ciał ketonowych do normy (patrz punkt 4.4).
- Należy się upewnić, że pacjent będzie w stanie kontrolować u siebie stężenie ciał ketonowych.
- Zaleca się wykonać u pacjentów kilka początkowych oznaczeń ciał ketonowych w okresie od jednego do dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną, a ponadto pacjenci powinni zdawać sobie sprawę z tego, w jaki sposób ich zachowania i okoliczności wpływają na stężenie ciał ketonowych.
- W ramach specjalnej sesji edukacyjnej należy poinformować pacjentów o ryzyku kwasicy ketonowej, o tym, w jaki sposób rozpoznać jej czynniki ryzyka i objawy podmiotowe lub przedmiotowe, w jaki sposób i kiedy przeprowadzać oznaczenia kontrolne ciał ketonowych oraz jakie podjąć działania w przypadku podwyższonych wyników oznaczeń ciał ketonowych (patrz punkt 4.4).
- U pacjentów z hipowolemią zaleca się uzupełnienie płynów przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną (patrz punkt 4.4).

W celu uniknięcia hipoglikemii po podaniu pierwszej dawki dapagliflozyny można rozważyć zmniejszenie o 20% insuliny w pierwszym wstrzyknięciu (bolus) doposiłkowym. Kolejne dawki (bolus) należy dostosować indywidualnie na podstawie stężenia glukozy we krwi. Podczas rozpoczynania stosowania dapagliflozyny nie zaleca się zmniejszenia bazowej insuliny. Następnie ilość bazowej insuliny należy dostosować na podstawie stężenia glukozy we krwi. W razie potrzeby należy zmniejszyć dawkę insuliny, aby uniknąć ketozy i DKA.

Monitorowanie stężenia ciał ketonowych podczas leczenia:
Na początku leczenia dapagliflozyną przez jeden–dwa tygodnie należy regularnie kontrolować stężenie ciał ketonowych, następnie częstość wykonywania oznaczeń ciał ketonowych należy zindywidualizować, w zależności od trybu życia pacjenta i (lub) czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

Pacjentów należy poinformować o tym, jakie działania powinni podjąć w razie zwiększonego stężenia ciał ketonowych. Zalecane działania wymieniono w Tabeli 1. Korzystniej jest wykonać oznaczenia ciał ketonowych we krwi niż w moczu.

Tabela 1

Stan kliniczny	**Stężenie ciał ketonowych (beta-hydroksymaślanu) we krwi**	**Stężenie ciał ketonowych w moczu**	**Działania**
Ketonemia	0,6–1,5 mmol/l	Ilość śladowa lub niewielka +	Może być konieczne przyjęcie przez pacjenta dodatkowej dawki insuliny oraz picie wody. Pacjent powinien zmierzyć stężenie glukozy we krwi i rozważyć spożycie dodatkowych węglowodanów, jeśli stężenie glukozy będzie u niego w normie lub poniżej normy. Stężenie ciał ketonowych należy oznaczyć ponownie po dwóch godzinach. Pacjent powinien niezwłocznie

			zasięgnąć porady medycznej i przerwać stosowanie dapagliflozyny, jeśli stężenia utrzymują się na tym samym poziomie i nadal będą występować objawy.
Zagrażająca kwasica ketonowa	>1,5–3,0 mmol/l	Ilość średnia ++	Pacjent powinien natychmiast zasięgnąć porady medycznej i przerwać stosowanie dapagliflozyny. Może być konieczne przyjęcie przez pacjenta dodatkowej dawki insuliny oraz picie wody. Pacjent powinien zmierzyć stężenie glukozy we krwi i rozważyć spożycie dodatkowych węglowodanów, jeśli stężenie glukozy będzie u niego w normie lub poniżej normy. Stężenie ciał ketonowych należy oznaczyć ponownie po dwóch godzinach.
Prawdopodobna kwasica ketonowa	>3,0 mmol/l	Ilość duża lub bardzo duża +++ / ++++	Pacjent powinien bez zwłoki udać się na oddział ratunkowy szpitala i odstawić dapagliflozynę. Może być konieczne przyjęcie przez pacjenta dodatkowej dawki insuliny oraz picie wody. Pacjent powinien zmierzyć stężenie glukozy we krwi i rozważyć spożycie dodatkowych węglowodanów, jeśli stężenie glukozy będzie u niego w normie lub poniżej normy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Forxiga nie jest zalecane u pacjentów z [GFR] < 60 ml/min i lek należy odstawić, jeśli wartości GFR utrzymują się na poziomie poniżej 45 ml/min (patrz punkt 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa to 5 mg. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do 10 mg, jeśli istnieją wskazania (patrz punkt 4.1 w ChPL dla dawki 10 mg, punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Ogólnie, nie zaleca się dostosowywania dawki leku jedynie na podstawie wieku pacjenta. Ustalając dawkę należy wziąć pod uwagę czynność nerek i ryzyko niedoboru płynów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny u dzieci poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania
Produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek
Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do glikemii zależna jest od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkt 4.2). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek GFR < 60 ml/min) u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo.

Rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Forxiga nie jest zalecane u pacjentów z GFR < 60 ml/min i lek należy odstawić, jeśli wartości GFR utrzymują się na poziomie poniżej 45 ml/min. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Forxiga u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek GFR < 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD).

Czynność nerek należy kontrolować zgodnie z poniższym schematem:
- Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną, a następnie przynajmniej raz w roku (patrz punkt 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2)
- Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania innych leków mogących zaburzać czynność nerek, a następnie okresowo przez cały czas leczenia
- W przypadku, gdy wskaźnik czynność nerek zbliża się do wartości GFR < 60 mL/min przynajmniej 2 do 4 razy w roku.

Zaburzenia czynności wątroby
Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas badań klinicznych. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów i (lub) hipotensji
W związku z mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, co może skutkować nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego obserwowanym w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1). Wyraźniej obserwuje się to u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy w osoczu.

Należy zachować ostrożność u pacjentów u których obniżenie ciśnienia indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjentów leczonych na nadciśnienie, pacjentów z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku.

W przypadku wystąpienia współistniejących schorzeń mogących prowadzić do niedoboru płynów (takich jak choroby przewodu pokarmowego), zaleca się dokładne kontrolowanie poziomu płynów (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem wskaźnika hematokrytowego i stężenia elektrolitów). U pacjentów, u których wystąpi niedobór płynów, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie (patrz punkt 4.8).

Cukrzycowa kwasica ketonowa
Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej (diabetes ketoacidosis, DKA) może istnieć u pacjentów z niską rezerwą czynnościową komórek beta

(np. u pacjentów z cukrzycą typu 1, u pacjentów z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub utajoną, autoimmunologiczną cukrzycą dorosłych (ang. latent autoimmune diabetes in adults, LADA) lub u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie), u pacjentów ze stanami, które prowadzą do ograniczenia spożywania pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, u pacjentów, u których zredukowano dawki insuliny, i u pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, operacji chirurgicznej lub nadużywania alkoholu.

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykłe zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną, należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie dapagliflozyną można wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta.

Cukrzyca typu 2
U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki DKA, w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl).

Należy natychmiast przerwać leczenie dapagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba, że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Cukrzyca typu 1
W badaniach ze stosowaniem dapagliflozyny w cukrzycy typu 1, u pacjentów występowało więcej zdarzeń DKA w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną
Przed rozpoczęciem leczenia, u pacjentów należy ocenić ryzyko wystąpienia DKA
Nie należy rozpoczynać leczenia dapagliflozyną u pacjentów z wyższym ryzykiem DKA, takich jak:
- Pacjenci o niskim zapotrzebowaniu na insulinę.
- Pacjenci niebędący na optymalnej dawce insuliny lub którzy popełnili niedawno lub powtarzają błędy podczas podawania insuliny i jest mało prawdopodobne, aby utrzymywali oni odpowiednią dawkę insuliny.
- Pacjenci ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby lub operacji chirurgicznej.
- Pacjenci, którzy nalegają na utrzymanie ograniczenia kalorycznego, restrykcji węglowodanowej lub diety ketogennej lub którzy chronicznie nie podają dawki insuliny (np. aby pozostać w stanie lipolitycznym).
- Pacjenci z niedawną lub nawrotową historią DKA.
- Pacjenci z podwyższonym poziomem ciał ketonowych (odczyt BHB jest większy niż 0,6 mmol /l lub zawartość ciał ketonowych w moczu oznaczona jako +). Jeśli stężenie ketonów jest podwyższone (stężenie beta-hydroksymaślanu we krwi wynosi 0,6 mmol / l lub więcej), nie należy rozpoczynać leczenia dapagliflozyną dopóki stężenie ketonów nie ustabilizuje się (patrz punkt 4.2).
- Pacjenci, którzy nie mogą lub nie chcą monitorować stężenia ciał ketonowych.
- Pacjenci nadużywający alkoholu lub narkotyków.

U pacjentów używających pompę insulinową jest większe ryzyko DKA i należy ich nauczyć używania pompy, sposobów rozwiązywania problemów występujących podczas przerwy w dostarczaniu insuliny przez pompę (problemy z miejscem wprowadzenia, zatkane rurki, pusty zbiornik itp.) i stosowania uzupełniających wstrzyknięć insuliny za pomocą wstrzykiwacza lub strzykawki w razie potrzeby, w przypadku awarii pompy. Pacjenci powinni rozważyć monitorowanie stężenia ciał ketonowych od trzech do czterech godzin po wymianie materiałów pompy. Pacjenci używający pompy powinni również sprawdzić poziom ciał ketonowych w przypadku podejrzenia przerwania podawania insuliny, niezależnie od poziomu glukozy we krwi. Wstrzyknięcia insuliny należy dokonać w ciągu 2 godzin od niewyjaśnionej, wysokiej wartości stężenia glukozy i (lub) ciał ketonowych we krwi, a leczenie dapagliflozyną należy przerwać.

- Należy uświadomić pacjentom ryzyko kwasicy ketonowej, podkreślając, że może ona wystąpić nawet wtedy, gdy stężenie glukozy we krwi będzie poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Należy poinformować pacjenta jak rozpoznać czynniki ryzyka, które predysponują do ketozy (w tym ketozy głodowej) i DKA oraz jak rozpoznawać oznaki lub objawy DKA.
- Dapagliflozynę należy podawać tylko pacjentom, którzy są w stanie monitorować poziom ciał ketonowych i są świadomi, kiedy należy to robić.
- Dapagliflozynę należy podawać jedynie pacjentom posiadającym dostęp do testów określających stężenie ciał ketonowych i natychmiastowy dostęp do lekarza, jeśli poziom ciał ketonowych we krwi lub moczu jest podwyższony.
- Pacjentów należy pouczyć, jakie działania należy podjąć w przypadku podejrzenia ketozy / DKA i kiedy należy przerwać leczenie dapagliflozyną (patrz punkt 4.2).
- DKA powinna być leczona zgodnie ze standardem postępowania. Uzupełnienie węglowodanów może być wymagane dodatkowo do nawodnienia i dodatkowej szybkiej insuliny (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2).

U pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA leczenie dapagliflozyną powinno zostać natychmiast przerwane.

Ponowne rozpoczęcie leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wystąpiła DKA podczas leczenia inhibitorem SGLT2, nie jest zalecane, chyba że zidentyfikowano i usunięto inny wyraźny czynnik ją wywołujący.

Podczas leczenia dapagliflozyną:
- Leczenie insuliną powinno być stale optymalizowane.
- W razie potrzeby, aby zapobiec hipoglikemii, należy ostrożnie zmniejszać dawkę insuliny, aby uniknąć ketozy i DKA (patrz punkt 4.2).
- W przypadku wyraźnego zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę należy rozważyć zaprzestanie stosowania dapagliflozyny.

Monitorowanie stężenia ciał ketonowych:
Należy poinformować pacjenta, że powinien oznaczyć u siebie stężenie ciał ketonowych (w moczu lub we krwi), jeśli wystąpią u niego objawy podmiotowe lub przedmiotowe kwasicy ketonowej. Korzystniej jest wykonać oznaczenia ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Na początku leczenia dapagliflozyną, od jednego do dwóch tygodni należy regularnie kontrolować stężenie ciał ketonowych, następnie częstość wykonywania oznaczeń ciał ketonowych należy zindywidualizować, w zależności od trybu życia pacjenta i (lub) czynników ryzyka (patrz punkt 4.2).
Stężenie ciał ketonowych należy oznaczyć również w sytuacjach, które mogą sprzyjać rozwojowi kwasicy ketonowej lub zwiększać jej ryzyko.

Pacjenci muszą być poinformowani o tym, jakie działania powinni podjąć w razie zwiększonego stężenia ciał ketonowych. Zalecane działania wymieniono w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

<u>Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)</u>
W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących

inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Forxiga i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Zakażenia układu moczowego
Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i może ono być większe u osób leczonych diuretykami.

U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. Ta grupa pacjentów może też przyjmować leki takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), które mogą wpływać na funkcjonowanie nerek. Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Niewydolność serca
Brak doświadczenia z badań klinicznych z dapagliflozyną u pacjentów z grupy IV według NYHA.

Amputacje w obrębie kończyn dolnych
W trwających, długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków". Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, istotna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Badanie moczu
Wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę, ze względu na mechanizm działania tego leku.

Laktoza
Tabletki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne
Leki moczopędne
Dapagliflozyna może zwiększyć działanie moczopędne tiazydów i diuretyków pętlowych i może zwiększyć ryzyko odwodnienia i hipotensji (patrz punkt 4.4).

Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny
Insulina i substancje zwiększające jej wydzielanie, takie jak pochodne sulfonylomocznika, powodują hipoglikemię. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z insuliną i substancjami zwiększającymi wydzielanie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2 może być konieczne zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.2 i 4.8)

U pacjentów z cukrzycą typu 1 i znanym ryzykiem częstej lub ciężkiej hipoglikemii może zajść konieczność zmniejszenia dawki insuliny w chwili rozpoczynania leczenia dapagliflozyną, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii. W razie potrzeby, należy ostrożnie zmniejszać dawkę insuliny, aby uniknąć ketozy i kwasicy ketonowej (patrz punkt 4.2).

Interakcje farmakokinetyczne
Metabolizm dapagliflozyny zachodzi głównie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym z udziałem UDP–glukuronosyltransferazy 1A9 (UGT1A9).

Badania *in vitro* wykazały, iż dapagliflozyna ani nie hamuje działania cytochromu P450(CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani nie pobudza działania CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4. Dlatego też nie oczekuje się, aby dapagliflozyna zmieniała klirens metaboliczny stosowanych jednocześnie leków metabolizowanych przez powyższe enzymy.

Wpływ innych produktów leczniczych na dapagliflozynę
Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie jest zmieniona przez metforminę, pioglitazon, sitaglyptynę, glimepiryd, woglibozę, hydrochorotiazyd, bumetanidynę, walsartan lub symwastatynę.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (induktor wielu transporterów i enzymów metabolizujących leki) obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się, aby stosowanie dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitalem) miało znaczenie kliniczne.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z kwasem mefenamowym (inhibitorem UGT1A9) obserwowano 55% zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na dobowe wydalanie glukozy z moczem. Nie zaleca się zmiany dawkowania.

Wpływ dapagliflozyny na inne produkty lecznicze
Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki metforminy, pioglitazonu, sitagliptyny, glimepirydu, hydrochlorotiazydu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwzakrzepowego warfaryny, co zbadano za pomocą INR. Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce 20 mg i symwastatyny (substrat CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC aktywnej postaci symwastatyny (kwasu). Zwiększenie ekspozycji symwastatyny i aktywnej postaci symwastatyny (kwasu) nie jest rozpatrywane jako znaczące klinicznie.

Wpływ na oznaczenie 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)
Monitorowanie kontroli glikemii z wykorzystaniem oznaczenia 1,5-AG nie jest zalecane, ponieważ wyniki oznaczenia 1,5-AG nie są wiarygodne w ocenie kontroli glikemii pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Należy stosować alternatywne metody monitorowania kontroli glikemii.

Populacja pediatryczna
Badania dotyczące interakcji przeprowadzano jedynie wśród dorosłych pacjentów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak jest danych dotyczących stosowania dapagliflozyny u kobiet w ciąży. Badania na szczurach wykazały toksyczny wpływ na rozwijające się nerki w okresie odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi (patrz punkt 5.3). Dlatego też, nie należy stosować dapagliflozyny w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy dapagliflozyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka kobiet.
Dostępne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych na zwierzętach wykazały, że dapagliflozyna i jej metabolity przenikają do mleka, jak również, że wywiera wpływ na karmione potomstwo, związany z właściwościami farmakologicznymi substancji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować dapagliflozyny w okresie karmienia piersią.

Płodność
Nie badano wpływu dapagliflozyny na płodność u ludzi. Nie wykazano wpływu na płodność u samic i samców szczurów z zastosowaniem różnych badanych dawek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Forxiga nie ma lub może mieć nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Cukrzyca typu 2
W badaniach klinicznych z cukrzycą typu 2 ponad 15 000 pacjentów otrzymywało leczenie dapagliflozyną.

Pierwszą ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji przeprowadzono we wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 13 krótkotrwałych (maksymalnie 24 tygodniowych) badań klinicznych kontrolowanych placebo, z udziałem 2360 ochotników leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz 2295 otrzymujących placebo.

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną (patrz punkt 5.1) 8 574 pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 8 569 pacjentów otrzymywało placebo; mediana czasu ekspozycji wyniosła 48 miesięcy. Łącznie ekspozycja na dapagliflozynę wyniosła 30 623 pacjento-lat.

Działaniami niepożądanymi najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych były zakażenia narządów płciowych.

Cukrzyca typu 1
W dwóch badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1, 548 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 5 mg w skojarzeniu z insuliną w dawce podlegającej dostosowaniu, a 532 pacjentów otrzymywało placebo w skojarzeniu z insuliną w dawce podlegającej dostosowaniu.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1 były zakażenia narządów płciowych, które występowały częściej wśród kobiet. Cukrzycową kwasicę ketonową zgłaszano z częstością występowania „często". Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych" i punkt 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z nich nie było zależne od dawki.
Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często

(≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo[a] i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych*, b, c zakażenia układu moczowego*,b,d	zakażenia grzybicze**			martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) i,
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną)[b]	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 1)[b, i, k]	niedobór płynów[b,e] wzmożone pragnienie**	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2)[b i l]		
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy				
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia** suchość w ustach**			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka[j]			obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców*				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		dysuria wielomocz*,f	nykturia**			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy** świąd narządów płciowych**			
Badania diagnostyczne		zwiększony hematokryt[g] obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego[b] dyslipidemia[h]	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego**,b zwiększenie stężenia mocznika we krwi** zmniejszenie masy ciała**			

[a] Tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkotrwałe) bez względu na ochronę glikemiczną.

[b] Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji.

[c] Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołędzi prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych,

zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.
[d] Infekcja dróg moczowych dotyczy następujących określeń, wyszczególnionych według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.
[e] Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie.
[f] Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.
[g] Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej.
[h] Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%.
[i] Patrz punkt 4.4
[j] Działanie niepożądane stwierdzono po wprowadzeniu do obrotu. Wysypka obejmuje następujące zalecane terminy, wymienione w kolejności częstości występowania w badaniach klinicznych: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa. W badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem oraz kontrolowanych placebo (dapagliflozyna, n = 5936; cała grupa kontrolna, n = 3403) częstość występowania wysypki była podobna w przypadku dapagliflozyny (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%).
[k] Częstość występowania działania niepożądanego została stwierdzona na podstawie 2 badań kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1.
[l] Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2. Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym.
[*] Zgłaszano u ≥ 2% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i ≥ 1% częściej i co najmniej 3 ochotników więcej niż w grupie placebo.
[**] Zgłaszano przez badaczy jako możliwie mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u ≥ 0,2% ochotników i o ≥ 1% częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Badania kliniczne w cukrzycy typu 2

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% ochotników stosujących placebo. Większość zakażeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi zakażeń narządów płciowych była niewielka: po 2 pacjentów w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo.

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w każdej z grup.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna (< 5%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych zdarzenia ciężkiej hipoglikemii występowały niezbyt często, a częstość ta była porównywalna we wszystkich grupach leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodną sulfonylomocznika lub insulinę (patrz punkt 4.5).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, w tygodniach 24 i 48, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6,0% i odpowiednio 7,9%), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1% i odpowiednio 2,1%).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, w 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia ciężkiej hipoglikemii odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. W 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii odpowiednio u 40,3% i 53,1% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 34,0% i 41,6% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

W badaniu, w którym stosowano dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika przez okres do 24 tygodni nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii. Lekką hipoglikemię stwierdzono u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika oraz u 3,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo łącznie z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika.

W badaniu poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną nie obserwowano zwiększonego ryzyka ciężkiej hipoglikemii pod wpływem leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo. Zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 58 (0,7%) pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz 83 (1,0%) pacjentów leczonych placebo.

Niedobór płynów
W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u < 0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo (patrz punkt 4.4).

W badaniu poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów była wyważona pomiędzy grupami terapeutycznymi: 213 (2,5%) oraz 207 (2,4%) odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane u 81 (0,9%) i 70 (0,8%) pacjentów odpowiednio z grupy leczonej dapagliflozyną i placebo. Zdarzenia były na ogół wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, stosowanie leków moczopędnych, ciśnienie krwi oraz stosowanie ACE-I/ARB. U pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 odnotowano 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych sugerujących niedobór płynów w grupie leczonej dapagliflozyną oraz 13 zdarzeń w grupie placebo.

Cukrzycowa kwasica ketonowa
W badaniu poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną, przy medianie czasu ekspozycji wynoszącej 48 miesięcy zdarzenia DKA (ang. diabetes ketoacidosis - DKA) były zgłaszane u 27 pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz u 12 pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Występowanie zdarzeń było rozłożone równomiernie w całym okresie badania. Spośród 27 pacjentów ze zdarzeniami DKA w grupie leczonej dapagliflozyną 22 jednocześnie otrzymywało leczenie insuliną w chwili wystąpienia zdarzenia. Czynniki wywołujące DKA były zgodne z przewidywaniami dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 (patrz punkt 4.4).

Zakażenia układu moczowego
W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,7% vs. 3,5%; patrz punkt 4.4). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a ochotnicy zareagowali na standardowe leczenie. Zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a ochotnicy z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną ciężkie zdarzenia zakażeń układu moczowego były zgłaszane rzadziej po zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo, odpowiednio 79 (0,9%) zdarzeń w porównaniu z 109 (1,3%) zdarzeniami.

Wzrost wartości kreatyniny
Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). Ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR ≥ 30 i < 60 ml/min/1,73 m^2 (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo).

Dalsza ocena pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami wykazała, że u większości doszło do zmiany wartości kreatyniny w surowicy ≤ 0,5 mg/dl w stosunku do wartości początkowych. W trakcie kontynuowania terapii obserwowany wzrost kreatyniny był generalnie przemijający bądź odwracalny w przypadku zaprzestania leczenia.

W badaniu poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną, obejmującym pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m^2), eGFR zmniejszał się z czasem w obu grupach terapeutycznych. Po upływie 1 roku średnia wartość eGFR była nieco mniejsza, a po 4 latach średnia wartość eGFR była nieco większa w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z grupą placebo.

Badania kliniczne w cukrzycy typu 1
Profil bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1 był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2, z wyjątkiem większej liczby zdarzeń DKA u pacjentów leczonych dapagliflozyną w badaniach z cukrzycą typu 1.

Cukrzycowa kwasica ketonowa
W dwóch badaniach klinicznych kontrolowanych placebo ze stosowaniem dapagliflozyny w cukrzycy typu 1 pacjentów proszono o monitorowanie stężenia związków ketonowych we krwi w przypadku podejrzewania objawów DKA oraz zgłaszanie się po poradę/pomoc medyczną, jeśli odczyt stężenia związków ketonowych we krwi w samodzielnym pomiarze był ≥ 0,6 mmol/l. W zbiorczych danych z 52 tygodni zdarzenia DKA zgłoszono u 22 (4,0%) pacjentów z grupy stosującej dapagliflozynę w dawce 5 mg i 6 (1,1%) pacjentów z grupy placebo, a odpowiadające im odsetki częstości występowania na 100 pacjento-lat wyniosły 4,62 dla dapagliflozyny w dawce 5 mg i 1,27 dla placebo. Zdarzenia DKA były równomiernie rozłożone w całym okresie badań klinicznych. Najczęstszymi czynnikami przyspieszającymi były nieodpowiednie dawki insuliny (pominięcie dawki insuliny lub awaria pompy insulinowej. 6 z 23 przypadków kwasicy ketonowej zaobserwowanych w grupie otrzymującej dapagliflozynę w dawce 5 mg wystąpiło u pacjentów ze stężeniem glukozy we krwi w zakresie euglikemicznym (<14 mmol/l, czyli 250 mg/dl).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50 krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub nierównowagi elektrolitowej, jak również klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT. Częstość występowania hipoglikemii była taka sama, jak w grupie placebo. W badaniach klinicznych, w których stosowano dawki do 100 mg (10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) raz na dobę przez okres 2 tygodni u zdrowych ochotników i ochotników z cukrzycą typu 2, częstość występowania hipoglikemii była nieznacznie większa niż w grupie placebo i nie była zależna od dawki. Odsetek działań niepożądanych, w tym odwodnienie lub hipotensja, był taki sam jak w grupie stosującej placebo. Nie obserwowano również klinicznie znaczących, zależnych od dawki zmian w wynikach badań laboratoryjnych, w tym stężenie elektrolitów i biomarkerów czynności nerek.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe leczenie podtrzymujące zgodne ze stanem klinicznym pacjenta. Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), kod ATC: A10BK01

Mechanizm działania
Dapagliflozyna jest bardzo silnym (Ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2.

SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego typu ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek, (m.in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej do krwi. W przebiegu cukrzycy typu 2, cały czas odbywa się w nerkach proces wchłaniania zwrotnego glukozy, pomimo istniejącej hiperglikemii. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących produktu Forxiga obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).

Wydalanie glukozy z moczem indukowane przez dapaliflozynę związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała. Zahamowanie kotransportu glukozy i sodu przez dapagliflozynę związane jest również z łagodną diurezą i przemijającą natriurezą.

Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest > 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.

Rezultat działania farmakodynamicznego
U zdrowych ochotników, jak i u osób z cukrzycą typu 2 obserwowano zwiększenie ilości glukozy wydalanej z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny. Około 70 gramów glukozy na dobę (co odpowiada 280 kcal/dobę) było wydalane z moczem po stosowaniu dapagliflozyny w dawce

10 mg na dobę u ochotników z cukrzycą typu 2 przez okres 12 tygodni. Długotrwałe wydalanie glukozy z moczem obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg/dobę przez okres do 2 lat.

Wydalanie glukozy z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny skutkowało również osmozą diuretyczną i zwiększeniem objętości moczu u ochotników z cukrzycą typu 2. Zwiększenie objętości moczu u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg utrzymywało się do 12 tygodni, a objętość wynosiła w przybliżeniu 375 ml na dobę. Zwiększenie objętości moczu związane było z małym i przemijającym zwiększeniem wydalania sodu z moczem, które natomiast nie było związane ze zmianą stężenia jonów sodu w surowicy.

Również wydalanie kwasu moczowego z moczem uległo przemijającemu zwiększeniu (3-7 dni) i było związane z przedłużonym obniżeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy. W 24 tygodniu zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosiło od -48,3 do -18,3 mikromola na litr (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Cukrzyca typu 2
Zarówno poprawa kontroli glikemii, jak i zmniejszenie powikłań oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych są integralną częścią leczenia cukrzycy typu 2.

W czternastu podwójnie zaślepionych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Forxiga w odniesieniu do glikemii brało udział 7056 uczestników z cukrzycą typu 2; 4737 osób leczono dapagliflozyną. Dwanaście badań obejmowało czas leczenia wynoszący 24 tygodnie, 8 badań przedłużono o okres od 24 do 80 tygodni (całkowity czas trwania badania wynosił do 104 tygodni), jedno badanie obejmowało czas leczenia wynoszący 28 tygodni, a jedno badanie trwało 52 tygodnie i zostało przedłużone o 52 i 104 tygodnie (całkowity czas trwania badania to 208 tygodni). Średni czas trwania cukrzycy u ochotników wynosił od 1,4 do 16,9 lat. U 50% występowały łagodne zaburzenia czynności nerek, a u 11% umiarkowane. 51% uczestników to mężczyźni, 84% było rasy białej, 8% to Azjaci, 4% to przedstawiciele rasy czarnej, a 4% to przedstawiciele innych grup rasowych. U 81% uczestników indeks masy ciała (BMI) wynosił ≥ 27. Ponadto, przeprowadzono dwa 12-tygodniowe badania z grupą kontrolną placebo u pacjentów z nieodpowiednio wyrównaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem.

Przeprowadzono badanie skutków leczenia na układ sercowo-naczyniowy (badanie DECLARE) z zastosowaniem dapagliflozyny w dawce 10 mg w por. z placebo, z udziałem 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 z ustalonym rozpoznaniem choroby sercowo-naczyniowej lub bez takiego rozpoznania, w celu oceny wpływu leczenia na zdarzenia sercowo-naczyniowe i zdarzenia dotyczące nerek.

Kontrola glikemiczna
Monoterapia
Aby ocenić bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Forxiga w monoterapii u pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 przeprowadzono podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne trwające 24 tygodnie (z dodatkowym okresem wydłużenia czasu trwania badania). Zastosowanie dapagliflozyny raz na dobę powodowało znaczące klinicznie ($p < 0,0001$) zmniejszenie wartości HbA1c w porównaniu do placebo (Tabela 3).

W wydłużonym okresie badania, zmniejszenie wartości HbA1c utrzymywało się przez okres do 102 tygodnia (-0,61% i -0,17% dostosowanych średnich odchyleń od wartości wyjściowych odpowiednio dla dapagliflozyny w dawce 10 mg i placebo).

Tabela 3 Wyniki w 24 tygodniu (LOCF[a]) kontrolowanego placebo badania klinicznego dotyczącego stosowania dapagliflozyny w monoterapii

	Monoterapia	
	Dapagliflozyna 10 mg	**Placebo**
N[b]	70	75
Wartości wyjściowe (mediana) HbA1c (%)	8,01	7,79
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-0,89	-0,23
Odchylenia ze stosowania placebo lub metforminy samej[c] (95% CI)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Ochotnicy (%) osiągający: HbA1c < 7%		
Skorygowany dla wartości wyjściowych	50,8[§]	31,6
Masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe (mediana)	94,13	88,77
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-3,16	-2,19
Odchylenia ze stosowania metforminy samej[c] (95% CI)	-0,97 (-2,20, -0,25)	

[a] LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed podjęciem leczenia)
[b] wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym
[c] średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych
*wartości p < 0,0001 vs. placebo
[§] nie oceniano statystycznego znaczenia jako wyniku badania sekwencyjnego drugorzędnych punktów końcowych.

Leczenie uzupełniające w terapii skojarzonej
W 52 tygodniowym aktywnie kontrolowanym badaniu równoważności (z przedłużeniem badania o 52 i 104 tygodnie), stosowanie produktu leczniczego Forxiga oceniano jako terapię dodaną do leczenia metforminą w porównaniu z pochodnymi sulfonylomocznika (glipizyd) dodanym do terapii metforminą u pacjentów z niewłaściwą kontrolą glikemiczną (HbA1c > 6,5% i ≤ 10%). Wyniki wykazały jednakowe zmniejszenie wartości HbA1c od wartości wyjściowych do 52 tygodnia, w porównaniu z glipizydem, zatem równoważność została wykazana (Tabela 4). W 104 tygodniu, dostosowane średnie odchylenia od wartości wyjściowych HbA1c wynosiły -0,32% dla dapagliflozyny i -0,14% dla glipizydu. W 208 tygodniu, dostosowane średnie odchylenia od wartości wyjściowych HbA1c wynosiły -0,10% dla dapagliflozyny i 0,20% dla glipizydu. W 52, 104 i 208 tygodniu przynajmniej jeden przypadek hipoglikemii obserwowano u znacząco mniejszego odsetka ochotników w grupie leczonej dapagliflozyną (odpowiednio 3,5%, 4,3% i 5,0%) w porównaniu z grupą leczoną glipizydem (odpowiednio 40,8%, 47,0% i 50,0%). Odsetek pacjentów pozostałych w badaniu w tygodniu 104 i 208 wyniósł 56,2% i 39,7% w grupie przyjmującej dapagliflozynę i 50,0% oraz 34,6%w grupie przyjmującej glipizyd.

Tabela 4 Wyniki w 52 tygodniu (LOCF[a]) aktywnie kontrolowanego badania porównującego dapagliflozynę do glipizydu w terapii dodanej do metforminy

Parametr	**Dapagliflozyna + metformina**	**Glipizyd + metformina**
N[b]	400	401
HbA1c (%)		
Wartości wyjściowe (mediana)	7,69	7,74
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-0,52	-0,52
Różnica względem stosowania glipizydu + metforminy[c] (95% CI)	0,00[d] (-0,11, 0,11)	
Masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe (mediana)	88,44	87,60

Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-3,22	1,44
Różnica względem stosowania glipizydu + metforminy[c]	-4,65*	
(95% CI)	(-5,14, -4,17)	

[a] LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji
[b] ochotnicy randomizowani i leczeni z wartościami wyjściowymi i przynajmniej jednym badaniem oceny skuteczności po rozpoczęciu leczenia
[c] średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych
[d] równoważność do glipizydu + metformina
*wartości p < 0,0001

Dapagliflozyna dodana do terapii metforminą, glimepirydem, metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika, sitagliptyną (z metforminą lub bez niej) lub insuliną powodowała statystycznie znaczące zmniejszenie wartości HbA1c po 24 tygodniach, w porównaniu z placebo (p < 0,0001; Tabela 5, 6 oraz 7).

Zmniejszenie wartości HbA1c obserwowane w 24 tygodniu utrzymywało się w 2 badaniach dotyczących terapii dodanej (glimepiryd i insulina) w 48 tygodniu (glimepiryd) oraz do 104 tygodnia (insulina). W 48 tygodniu terapii w skojarzeniu z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), średnia skorygowana zmiana w stosunku do wartości wyjściowych dla 10 mg dapagliflozyny i placebo wynosiła odpowiednio -0,30% i 0,38%. W badaniu dotyczącym terapii dodanej do metforminy, zmniejszenie wartości HbA1c utrzymywało się do 102 tygodnia obserwacji (-0,78% i 0,02% skorygowanej średniej zmiany od wartości wyjściowych odpowiednio dla 10 mg i placebo). W 104 tygodniu terapii insuliną (z doustnym lekiem zmniejszającym stężenie glukozy lub bez niego), zmniejszenie wartości HbA1c wyniosło odpowiednio -0,71% i -0,06% dostosowanego średniego odchylenia od wartości wyjściowych dla 10 mg dapagliflozyny i placebo. W 48 i 104 tygodniu, dawka insuliny pozostawała stała, średnio 76 j.m./dobę, w porównaniu do wartości wyjściowych u pacjentów przyjmujących 10 mg dapagliflozyny. W grupie przyjmującej placebo zaobserwowano niewielki wzrost zapotrzebowania o 10,5 j.m./dobę i 18,3 j.m./dobę od wartości wyjściowej (średnia dobowa dawka 84 i 92 j.m.) odpowiednio w tygodniu 48 i 104. Odsetek pacjentów pozostałych w badaniu w tygodniu 104 wyniósł 72,4% w grupie przyjmującej 10 mg dapagliflozyny i 54,8% w grupie przyjmującej placebo.

Tabela 5. Wyniki 24 tygodniowych (LOCF[a]) kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy lub sitagliptyny (z metforminą lub bez niej)

	Terapia dodana			
	Metformina[1]		**DPP-4 inhibitor (sitagliptyna[2]) ± Metformina[1]**	
	Dapagliflozyna 10 mg	**Placebo**	**Dapagliflozyna 10 mg**	**Placebo**
N[b]	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Wartości wyjściowe (mediana)	7,92	8,11	7,90	7,97
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Różnica względem stosowania placebo[c]	-0,54*		-0,48*	
(95% CI)	(-0,74, -0,34)		(-0,62, -0,34)	
Ochotnicy (%) osiągający: HbA1c < 7%				
Skorygowany dla wartości wyjściowych	40,6**	25,9		
Masa ciała (kg)				
Wartości wyjściowe (mediana)	86,28	87,74	91,02	89,23

Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Różnica względem stosowania placebo[c]	-1,97*		-1,89*	
(95% CI)	(-2,63, -1,31)		(-2,37, -1,40)	

[1] Metformina ≥ 1500 mg/dobę;
[2] sitagliptyna 100 mg/dobę
[a] LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed podjęciem leczenia)
[b] wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym
[c] średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych
*wartości $p < 0,0001$ vs. placebo+doustne leki obniżające stężenia glukozy
**wartości $p < 0,05$ vs. placebo+doustne leki obniżające stężenia glukozy

Tabela 6. Wyniki 24 tygodniowych kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej do pochodnej sulfonylomocznika (glimepirydu) lub metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika

	Terapia dodana			
	Pochodna sulfonylomocznika (glimepiryd[1])		**Pochodna sulfonylomocznika + metformina[2]**	
	Dapagliflozyna 10 mg	**Placebo**	**Dapagliflozyna 10 mg**	**Placebo**
N[a]	151	145	108	108
HbA1c (%)[b]				
Wartość wyjściowa (średnia)	8,07	8,15	8,08	8,24
Zmiana względem wartości wyjściowej[c]	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Różnica względem placebo[c]	-0,68*		-0,69*	
(95% CI)	(-0,86, -0,51)		(-0,89, -0,49)	
Odsetek ochotników osiągających: HbA1c < 7% (LOCF)[d]				
Skorygowany względem wartości wyjściowej	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Masa ciała (kg) (LOCF)[d]				
Wartość wyjściowa (średnia)	80,56	80,94	88,57	90,07
Zmiana względem wartości wyjściowej[c]	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Różnica względem placebo[c]	-1,54*		-2,07*	
(95% CI)	(-2,17, -0,92)		(-2,79, -1,35)	

[1]Glimepiryd 4 mg/dobę; [2]Metformina (w postaci o uwalnianiu natychmiastowym lub przedłużonym) ≥1500 mg/dobę plus maksymalna tolerowana dawka, która musiała wynosić co najmniej połowę maksymalnej dawki dozwolonej pochodnej sulfonylomocznika przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania.

[a]Pacjenci zrandomizowani i leczeni, u których wykonano pomiar wartości wyjściowych oraz co najmniej 1 pomiar skuteczności po pomiarze wyjściowym.

[b]Kolumny 1 i 2, wartości HbA1c analizowane przy użyciu metody LOCF (patrz przypis d poniżej); kolumny 3 i 4, wartości HbA1c analizowane przy użyciu metody longitudinal repeated measures analysis (LRM) (patrz przypis e poniżej)

[c]Wartości średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów skorygowanych względem wartości wyjściowych

[d]LOCF: Metoda analizy z przeniesieniem naprzód wyniku ostatniej obserwacji (przed zastosowaniem doraźnego leku ratunkowego u pacjentów, u których go zastosowano) (ang. Last observation (prior to rescue for rescued subjects) carried forward)

[e]LRM: Longitudinal repeated measures analysis = analiza obserwacyjnych pomiarów powtarzanych

*$p < 0,0001$ względem placebo z doustnym lekami przeciwhiperglikemicznymi

Tabela 7. Wyniki w 24 tygodniu (LOCF[a]) kontrolowanego placebo badania klinicznego dotyczącego stosowania dapagliflozyny w połączeniu z insuliną (samą lub z innymi doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy)

Parametr	Dapagliflozyna 10 mg + insulina[1] ± doustne leki obniżające stężenie glukozy[2]	Placebo + insulina[1] ± doustne leki obniżające stężenie glukozy[2]
N[b]	194	193
HbA1c (%)		
Wartości wyjściowe (mediana)	8,58	8,46
Zmiana względem wartości wyjściowych[c]	-0,90	-0,30
Różnica względem stosowania placebo[c]	-0,60*	
(95% CI)	(-0,74, -0,45)	
Masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe (mediana)	94,63	94,21
Zmiana względem wartości wyjściowych[c]	-1,67	0,02
Różnica względem stosowania placebo[c]	-1,68*	
(95% CI)	(-2,19, -1,18)	
Średnia dzienna dawka insuliny (IU)[1]		
Wartości wyjściowe (średnia)[1]	77,96	73,96
Zmiana względem wartości wyjściowych[c]	-1,16	5,08
Różnica względem stosowania placebo[c]	-6,23*	
(95% CI)	(-8,84, -3,63)	
Ochotnicy, u których średnia dzienna dawka insuliny zmniejszyła się o co najmniej 10% (%)	19,7**	11,0

[a] LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed lub w momencie pierwszego dostosowywania dawki insuliny, jeśli konieczne)
[b] wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym
[c] średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych i obecności doustnych leków obniżających stężenie glukozy
*wartości p < 0,0001 vs. placebo+insulina±doustne leki obniżające stężenia glukozy
**wartości p < 0,05 vs. placebo+insulina±doustne leki obniżające stężenia glukozy
[1] dostosowanie dawki insuliny (w tym krótko działająca, pośrednia i podstawowa insulina) było dozwolone tylko, jeśli ochotnicy spełnili określone wcześniej kryteria FPG.
[2] 50% ochotników stosowało insulinę w monoterapii jako terapii podstawowej; 50% stosowało 1 lub 2 doustne leki obniżające stężenie glukozy oprócz insuliny: z tej ostatniej grupy, 80% stosowało metforminę samą, 12% metforminę i pochodną sulfonylomocznika, a reszta inne leki doustne obniżające stężenie glukozy.

Skojarzenie z metforminą u pacjentów u których poprzednio nie stosowano farmakoterapii
W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny (5 mg lub 10 mg) w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do leczenia pojedynczymi lekami przeprowadzono dwa trwające 24 tygodnie aktywnie kontrolowane badania, w których uczestniczyło łącznie 1 236 pacjentów poprzednio nie stosujących farmakoterapii, z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 (HbA1c ≥ 7,5% i ≤ 12%).

Leczenie dapagliflozyną w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą (do 2000 mg na dobę) przyniosło znaczną poprawę wartości HbA1c w porównaniu do zastosowania pojedynczych substancji

(Tabela 8) i doprowadziło do większych redukcji stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) (w porównaniu do zastosowania pojedynczych substancji) i masy ciała (w porównaniu do metforminy).

Tabela 8. Wyniki 24 tygodniowego (LOCF[a]) aktywnie kontrolowanego badania z zastosowaniem dapagliflozyny i metforminy w terapii skojarzonej u pacjentów nie stosujących poprzednio farmakoterapii

Parametr	Dapagliflozyna 10 mg + Metformina	Dapagliflozyna 10 mg	Metformina
N[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	9,10	9,03	9,03
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-1,98	-1,45	-1,44
Różnica względem dapagliflozyny[c]	−0,53*		
(95% CI)	(−0,74, −0,32)		
Różnica względem metforminy[c]	−0,54*	−0,01	
(95% CI)	(−0,75, −0,33)	(−0,22, 0,20)	

[a]LOCF: wynik ostatniej obserwacji/pomiaru (u pacjentów, którzy otrzymali lek doraźny sprzed zastosowania leku doraźnego) przeniesiony naprzód
[b]Wszyscy randomizowani uczestnicy badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę podwójnie zaślepionego badanego produktu leczniczego podczas krótkotrwałego podwójnie zaślepionego okresu leczenia.
[c] Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana względem wartości początkowych
*wartość p <0,0001.

Leczenie skojarzone z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu
W 28 tygodniowym podwójnie zaślepionym, aktywnie kontrolowanym badaniu porównano zastosowanie dapagliflozyny z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu (agonista receptora GLP-1) do zastosowania samej dapagliflozyny i samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u osób z niewłaściwą kontrolą glikemiczną podczas terapii metforminą (HbA1c ≥ 8% i ≤ 12%). We wszystkich grupach poddanych leczeniu zaobserwowano zmniejszenie stężenia HbA1c w porównaniu do wartości wyjściowej. Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało większą redukcję stężenia HbA1c od wartości wyjściowych w porównaniu z samą dapagliflozyną i samym eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu (Tabela 9).

Tabela 9. Wyniki 28-tygodniowego badania mającego na celu porównanie skutków dodania dapagliflozyny i eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do leczenia metforminą z dodaniem samej dapagliflozyny lub samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do leczenia metforminą (analiza zgodna z intencją leczenia)

Parametr	Dapagliflozyna 10 mg QD + Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW	Dapagliflozyna 10 mg QD + Placebo QW	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Placebo QD
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	9,29	9,25	9,26
Zmiany od wartości wyjściowych[a]	-1,98	-1,39	-1,60
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym produktem leczniczym		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)

(95% CI)			
Uczestnicy (%) osiągający: HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Masa ciała (kg)			
Wartości wyjściowe (średnia)	92,13	90,87	89,12
Zmiany od wartości wyjściowych [a]	-3,55	-2,22	-1,56
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym produktem leczniczym (95% CI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=raz na dobę, QW=raz w tygodniu, N= liczba pacjentów, CI=przedział ufności

[a] Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Means) i różnice pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych w 28 tygodniu są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem leczenia, regionu, wyjściowej wartości HbA1c (<9,0% lub ≥ 9,0%), tygodnia, zależności leczenia od tygodnia określanych jako czynniki stałe, a wartość bazowa jako współzmienna.

*$p < 0.001$, **$p < 0.01$.

Wartości p są wszystkimi wartościami p skorygowanymi względem wielokrotnych porównań.

Analiza nie obejmuje pomiarów po zastosowaniu doraźnej terapii ratunkowej i po przedwczesnym przerwaniu leczenia badanym produktem leczniczym.

Stężenie glukozy na czczo

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w monoterapii lub jako terapia dodana do metforminy, glimepirydu, metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, sitagliptyny (z metforminą lub bez niej) lub insuliny powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie FPG (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) w porównaniu do placebo (-0,33 do 0,21 mmol/l [-6,0 do 3,8 mg/dl]). Efekt taki wystąpił już w 1 tygodniu terapii i utrzymywał się w przedłużonym badaniu do 104 tygodnia.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję FPG w 28 tygodniu: - 3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), w porównaniu do -2,73 mmol/l (- 49,2 mg/dl) dla samej dapagliflozyny (p <0,001) i - 2,54 mmol/l (- 45,8 mg/dl) dla samego eksenatydu (p <0,001).

W specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m^2 wykazano, że leczenie dapagliflozyną powodowało zmniejszenie FPG w tygodniu 24.: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) w porównaniu do -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) w grupie placebo (p=0,001).

Stężenie glukozy po posiłku

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny jako terapii dodanej do glimepirydu powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie stężenia glukozy w ciągu 2 godzin po posiłku w 24 tygodniu. Efekt taki utrzymywał się do 48 tygodnia.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej) w 24 tygodniu doprowadziło do obniżenia stężenia glukozy w 2 godzinie testu doustnego obciążenia glukozą co utrzymywało się do 48. tygodnia.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję stężenia glukozy w ciągu 2 godzin po posiłku w 28 tygodniu w porównaniu do każdego produktu leczniczego stosowanego osobno.

Masa ciała
Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą, glimepirydem, metforminą z pochodną sulfonylomocznika, sitagliptyną (z metforminą lub bez niej) lub insuliną powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie masy ciała w 24 tygodniu ($p < 0,0001$, Tabela 5 i 6). Działanie to utrzymywało się w długotrwałych badaniach. Po 48 tygodniach różnica w stosowaniu dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej) w porównaniu do placebo wyniosła -2,22 kg. W 102 tygodniu, między terapią dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z placebo, lub w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z placebo różnica wyniosła odpowiednio -2,14 i -2,88 kg mc.

Dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą w aktywnie kontrolowanym badaniu równoważności, spowodowała statystycznie znaczące zmniejszenie masy ciała, w porównaniu z glipizydem, o -4,65 kg po 52 tygodniach ($p < 0,0001$, Tabela 4), które utrzymało się do 104 oraz 208 tygodnia (odpowiednio -5,06 kg i -4,38 kg).

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję masy ciała w porównaniu do każdego produktu leczniczego stosowanego osobno (Tabela 9).

W 24 tygodniowym badaniu na 182 ochotnikach z cukrzycą zastosowano badanie DXA (dual energy X-ray absorptiometry), aby ocenić skład ciała, i wykazano znaczące zmniejszenie w przypadku stosowania dapagliflozyny w dawce 10 mg w połączeniu z metforminą w porównaniu z placebo plus metformina, w zakresie masy ciała i masie tkanki tłuszczowej zmierzonej za pomocą DXA niż w przypadku tkanki chudej lub utraty płynów. Stosowanie leku Forxiga w połączeniu z metforminą powodowało znaczniejsze zmniejszenie trzewnej tkanki tłuszczowej w porównaniu ze stosowaniem placebo i metforminy, co wykazano w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego.

Ciśnienie krwi
Wstępnie zdefiniowana sumaryczna analiza 13 badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazała, że stosowanie 10 mg dapagliflozyny powodowało zmianę ciśnienia skurczowego od wartości wyjściowych o -3,7 mmHg i rozkurczowego o -1,8 mmHg w porównaniu z odpowiednio -0,5 mmHg i -0,5 mmHg w przypadku placebo w 24 tygodniu. Podobną redukcję obserwowano po 104 tygodniach.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję ciśnienia skurczowego w 28 tygodniu (-4,3 mmHg) w porównaniu do samej dapagliflozyny (-1,8 mmHg, $p <0,05$) i samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

W dwóch 12-tygodniowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo obejmujących łącznie 1062 pacjentów z nieodpowiednio wyrównaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem (pomimo uprzednio stosowanych stałych dawek inhibitorów enzymu konwertującego lub sartanów) byli leczeni dapagliflozyną w dawce 10 mg lub placebo. W obydwu badaniach, po 12 tygodniach, dapagliflozyna w dawce 10 mg w dołączeniu do dotychczas stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego, prowadziła do poprawy HbA1c i obniżyła odpowiednio skorygowane o placebo skurczowe ciśnienie tętnicze średnio o 3,1 i 4,3 mmHg

W specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i eGFR $\geq$ 45 do < 60 ml/min/1,73 m^2 wykazano, że leczenie dapagliflozyną powodowało zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej w tygodniu 24.: -4,8 mmHg w porównaniu z -1,7 mmHg w grupie placebo ($p < 0,05$).

Kontrola glikemii u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek CKD3A (eGFR $\geq$ 45 do $<$ 60 ml/min/1,73 m^2)
Skuteczność dapagliflozyny oceniano w specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i eGFR $\geq$ 45 do $<$ 60 ml/min/1,73 m^2, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii

w wyniku standardowego postępowania. Leczenie dapagliflozyną spowodowało zmniejszenie stężenia HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 10).

Tabela 10. Wyniki uzyskane po 24 tygodniach w badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą i eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m^2

	Dapagliflozyna[a] 10 mg	**Placebo[a]**
N[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Wartość początkowa (średnia)	8,35	8,03
Zmiana względem wartości początkowej[b]	-0,37	-0,03
Różnica względem placebo[b] (95% CI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Masa ciała (kg)		
Wartość początkowa (średnia)	92,51	88,30
Zmiana procentowa względem wartości początkowej[c]	-3,42	-2,02
Różnica w zmianie procentowej względem placebo[c] (95% CI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

[a] Metformina lub chlorowodorek metforminy stanowiły część standardowego leczenia u 69,4% i 64,0% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i placebo.
[b] Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości początkowej
[c] Obliczona na podstawie średniej z metody najmniejszych kwadratów skorygowanej dla wartości początkowej
* p<0,001

Pacjenci z wartością wyjściową HbA1c ≥ 9%
W wybiórczej analizie osobników z wartością wyjściową HbA1c ≥ 9,0% stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg, stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie HbA1c w 24 tygodniu leczenia w monoterapii (skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: -2,04% dla dapagliflozyny w dawce 10 mg i 0,19% dla placebo) jak również w leczeniu skojarzonym z metforminą (skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: -1,32% dla dapagliflozyny z metforminą i -0,53% dla metforminy z placebo).

Wyniki leczenia w układzie sercowo-naczyniowym i nerkach
Badanie DECLARE (ang. Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events, Wpływ dapagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe) było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w celu określenia wpływu dapagliflozyny w porównaniu z placebo na wyniki leczenia w układzie sercowo-naczyniowym po dołączeniu tych leków do aktualnie stosowanej terapii podstawowej. U wszystkich pacjentów występowała cukrzyca typu 2 i albo co najmniej dwa dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (wiek ≥55 lat u mężczyzn i ≥60 lat u kobiet i jeden lub więcej z następujących czynników: dyslipidemia, nadciśnienie lub aktualne palenie tytoniu), albo rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa.

Spośród 17 160 pacjentów poddanych randomizacji, u 6 974 (40,6%) rozpoznano chorobę układu sercowo-naczyniowego, a u 10 186 (59,4%) nie stwierdzono rozpoznania choroby układu sercowo-naczyniowego. 8 582 pacjentów zostało losowo przydzielonych do leczenia dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 8 578 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy placebo; mediana obserwacji pacjentów wyniosła 4,2 roku.

Średni wiek populacji badania wyniósł 63,9 roku, 37,4% stanowiły kobiety. Łącznie 22,4% pacjentów miało cukrzycę od ≤5 lat, średni czas trwania cukrzycy wynosił 11,9 roku. Średnie stężenie HbA1c wyniosło 8,3%, a średnia wartość BMI wyniosła 32,1 kg/m^2.

Przed rozpoczęciem leczenia u 10,0% pacjentów występowała niewydolność serca w wywiadzie. Średnia wartość eGFR wyniosła 85,2 ml/min/1,73 m^2, u 7,4% pacjentów eGFR wyniósł

< 60 ml/min/1,73 m^2, a u 30,3% pacjentów występowała mikro- lub makroalbuminuria (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu [UACR] odpowiednio ≥ 30 do ≤ 300 mg/g lub > 300 mg/g).

Większość pacjentów (98%) stosowała jeden lub więcej leków przeciwcukrzycowych w chwili włączenia do badania, w tym metforminę (82%), insulinę (41%) i pochodną sulfonylomocznika (43%).

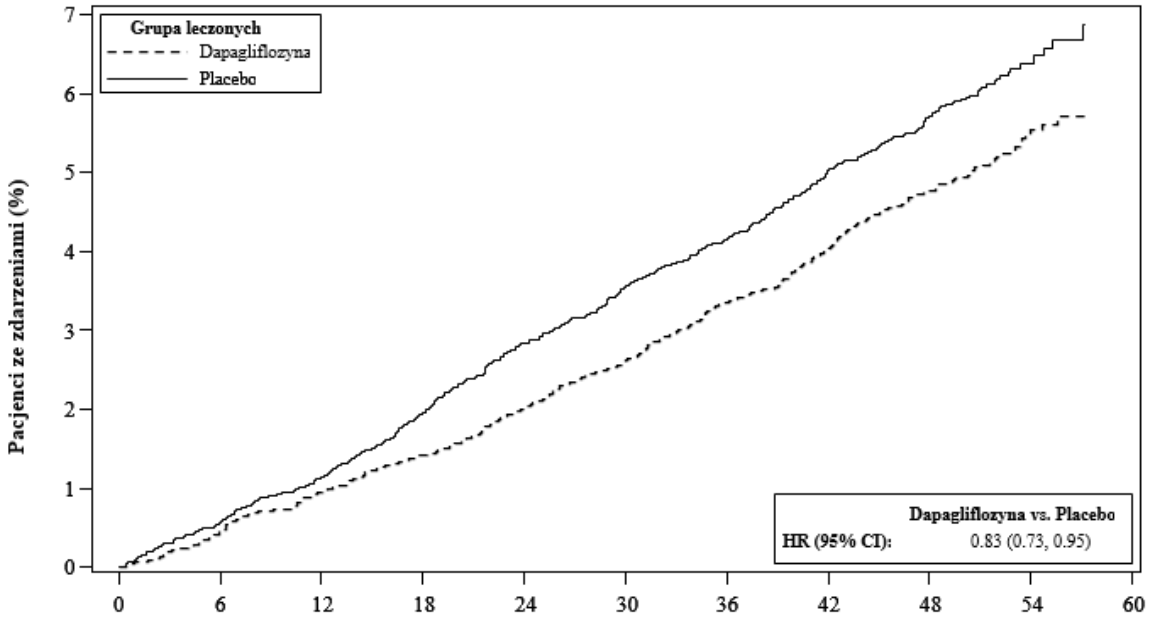
Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia złożonego w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwiennego (ang. major adverse cardiac events - MACE) oraz czas do pierwszego zdarzenia złożonego w tym hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: złożony punkt końcowy dotyczący nerek oraz śmiertelność z dowolnej przyczyny.

Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane
Dapagliflozyna w dawce 10 mg była nie gorsza od placebo w odniesieniu do złożonego punktu końcowego w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwiennego ($p < 0,001$ w teście jednostronnym).

Niewydolność serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych
Dapagliflozyna w dawce 10 mg wykazała przewagę nad placebo w zapobieganiu ocenianym łącznie hospitalizacjom z powodu niewydolności serca lub zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych (Rycina 1). Różnica w skutkach leczenia była spowodowana przypadkami hospitalizacji z powodu niewydolności serca, bez różnicy w zgonach z przyczyn sercowo-naczyniowych (Rycina 2).

Korzyść z leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo obserwowano zarówno u pacjentów z rozpoznaniem choroby sercowo-naczyniowej, jak i bez takiego rozpoznania, u pacjentów z wyjściową niewydolnością serca lub bez niej i była ona spójna we wszystkich najważniejszych podgrupach, w tym podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, czynność nerek (ang. glomerular filtration rate - eGFR) i region.

Rycina 1: Czas do pierwszego wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych



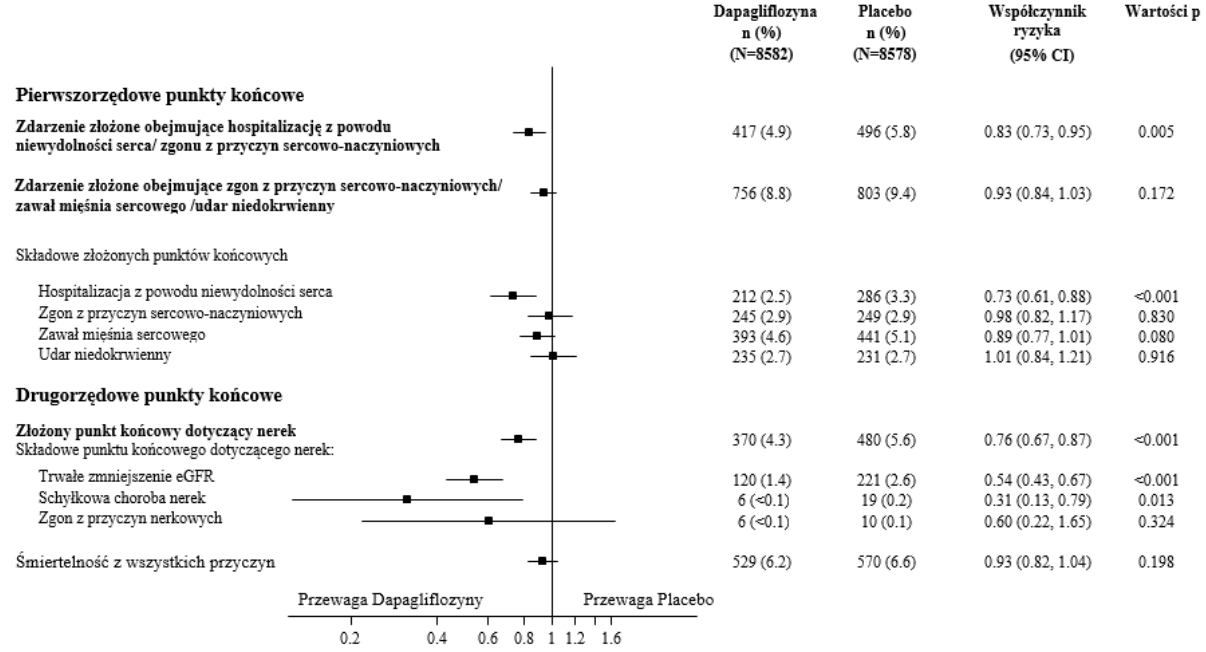
Pacjenci narażeni na ryzyko

Dapagliflozyna:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Pacjenci narażeni na ryzyko to liczba pacjentów narażonych na ryzyko na początku okresu.
HR- ang. hazard ratio = współczynnik ryzyka CI - ang. confidence interval = przedział ufności.

Wyniki dotyczące pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono na Rycinie 2. Nie wykazano przewagi dapagliflozyny w porównaniu z placebo w przypadku MACE (p = 0,172). Złożony punkt końcowy dotyczący nerek i śmiertelność z wszystkich przyczyn nie były zatem testowane w ramach procedury badań potwierdzających.

Rycina 2: Wpływ leczenia na pierwszorzędowe złożone punkty końcowe i ich składowe oraz na drugorzędowe złożone punkty końcowe i ich składowe



Złożony punkt końcowy dotyczący nerek definiowano jako: utrzymujące się, potwierdzone ≥ 40% zmniejszenie eGFR do eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 i (lub) schyłkowa choroba nerek (dializa ≥ 90 dni lub transplantacja nerki, utrzymująca się potwierdzona wartość eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) i (lub) zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych. Wartości p w teście dwustronnym. Wartości p w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych i dla poszczególnych składowych p są wartościami nominalnymi. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia był analizowany za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Liczba pierwszych zdarzeń dla poszczególnych składowych to faktyczna liczba pierwszych zdarzeń dla każdej składowej i nie sumuje się ona z liczbą zdarzeń dotyczących złożonego punktu końcowego.
CI=przedział ufności.

Nefropatia
Dapagliflozyna zmniejszała częstość występowania zdarzeń złożonych obejmujących potwierdzone, trwałe zmniejszenie eGFR, schyłkową chorobę nerek, zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych. Różnica pomiędzy grupami była spowodowana zmniejszeniem liczby zdarzeń dotyczących składowej nerkowej; trwałym zmniejszeniem eGFR, schyłkową chorobą nerek i zgonem z przyczyn nerkowych (Rycina 2).

Współczynnik ryzyka dotyczący czasu do wystąpienia nefropatii (trwałym zmniejszeniem eGFR, schyłkową chorobą nerek i zgonem z przyczyn nerkowych) wyniósł 0,53 (95% CI 0,43; 0,66) dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo.

Dodatkowo, dapagliflozyna zmniejszyła częstość występowania nowych przypadków utrzymującej się albuminurii (współczynnik ryzyka 0,79 [95% CI 0,72; 0,87] oraz prowadziła do zwiększenia regresji makroalbuminurii (współczynnik ryzyka 1,82 [95% CI 1,51; 2,20] w porównaniu z placebo.

Cukrzyca typu 1
Dapagliflozyna w leczeniu wspomagającym do insuliny podawanej w dawce podlegającej dostosowaniu była oceniana w dwóch 24-tygodniowych, randomizowanych badaniach klinicznych

kontrolowanych placebo prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z 28-tygodniowym badaniem przedłużonym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 i nieodpowiednią kontrolą glikemii (definiowaną jako HbA1c ≥ 7,5%) podczas leczenia samą insuliną. Po 8-tygodniowym okresie wprowadzającym w celu optymalizacji leczenia cukrzycy u każdego pacjenta (kontrola glikemii, w tym hiperglikemii i hipoglikemii, dieta i ćwiczenia fizyczne), łącznie 1 646 pacjentów z HbA1c ≥ 7,5% i ≤ 10,5% zostało losowo przydzielonych do leczenia dapagliflozyną w dawce 5 mg podawaną raz na dobę, dapagliflozyną w dawce 10 mg podawaną raz na dobę lub placebo podawanym raz na dobę. Przez cały czas trwania badania dawkę insuliny dostosowywano, jeśli uznano to za właściwe.

Kontrola glikemii
W tygodniu 24 leczenie dapagliflozyną w dawce raz na dobę spowodowało statystycznie znamienną i klinicznie istotną poprawę HbA1c w porównaniu z placebo (Tabela 11). Ten wynik był spójny we wszystkich podgrupach. W tygodniu 52. skorygowane średnie zmiany względem wartości początkowych HbA1c w porównaniu z placebo wyniosły -0,33% i -0,20% u pacjentów leczonych dapagliflozyną w dawce 5 mg odpowiednio w dwóch badaniach. Leczenie dapagliflozyną nie wiązało się ze zwiększeniem odsetka pacjentów ze zdarzeniami hipoglikemii w porównaniu z placebo. Liczba pacjentów z ciężką hipoglikemią była zrównoważona pomiędzy grupami terapeutycznymi (6,9% i 7,5% w tygodniu 24 odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę w dawce 5 mg i placebo).

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥ 0,5% zmniejszenie HbA1c bez ciężkiej hipoglikemii był znamiennie większy u pacjentów leczonych dapagliflozyną w porównaniu z placebo (Tabela 11).

Tabela 11. Wyniki w tygodniu 24 dwóch badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem dapagliflozyny w leczeniu wspomagającym do insuliny u osób dorosłych z cukrzycą typu 1

	Badanie MB102229		**Badanie MB102230**	
Parametr skuteczności	**Dapagliflozyna 5 mg + Insulina**	**Placebo + Insulina**	**Dapagliflozyna 5 mg + Insulina**	**Placebo + Insulina**
	N=259	**N=260**	**N=271**	**N=272**
HbA1c (%)				
Wartość początkowa (średnia)	8,52	8,50	8,45	8,40
Zmiana względem wartości początkowej	-0,45	-0,03	-0,34	0,03
Różnica względem placebo	-0,42*		-0,37*	
95% CI	(-0,56, -0,28)		(-0,49, -0,26)	
Pacjenci (%), którzy osiągnęli ≥0,5% zmniejszenie HbA1c bez ciężkiej hipoglikemii	49,6*	25,3	39,5*	20,1
Masa ciała (kg)				
Wartość początkowa (średnia)	81,67	84,42	79,22	79,03
Zmiana względem wartości początkowej	-2,84	0,15	-2,50	0,06
Różnica względem placebo	-2,96*		-2,56*	
95% CI	(-3,63, -2,28)		(-3,12, -2,00)	

* $p < 0,0001$ w porównaniu z placebo

Zmienność stężenia glukozy we krwi
Skorygowane średnie zmiany w średniej amplitudzie wahań stężenia glukozy wśród pacjentów otrzymujących dapagliflozynę w dawce 5 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo po 24 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego wynosiły -0,96 mmol/l (-17,30 mg/dl) i -0,55 mmol/L (-9,85 mg/dl) odpowiednio w obu badaniach (p <0,0001).

W tygodniu 24 wykazano statystycznie istotne zwiększenie odsetka odczytów stężenia glukozy mieszczących się w zakresie od > 70 mg/dl do ≤ 180 mg/dl dla dapagliflozyny w dawce 5 mg, które w porównaniu z placebo wyniosły +9,11% i +9,02% odpowiednio dla dwóch badań. Zwiększeniu temu nie towarzyszyło zwiększenie odsetka 24-godzinnych odczytów stężenia glukozy < 70 mg/dl.

Dawka insuliny
Istotne statystycznie (p <0,0001) różnice w procentowej redukcji całkowitej dawki insuliny w stosunku do stanu wyjściowego wśród pacjentów otrzymujących dapagliflozynę w dawce 5 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo po 24 tygodniach wynosiły -8,80% i -10,78% odpowiednio w obu badaniach.

Masa ciała
Wykazano istotne statystycznie zmniejszenia masy ciała podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo (Tabela 11). U pacjentów leczonych dapagliflozyną dochodziło do ciągłej redukcji masy ciała w okresie 24 tygodni. W tygodniu 52 skorygowane średnie zmiany masy ciała w stosunku do stanu wyjściowego wśród pacjentów otrzymujących dapagliflozynę w dawce 5 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo wynosiły odpowiednio -2,56 kg i -3,50 kg w obu badaniach.

Dzieci
Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączenia wyników badań dotyczących stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 i cukrzycy typu 1 przeprowadzonych w jednej lub kilku podgrupach dzieci (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania leku u dzieci).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Dapagliflozyna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie (C_{max}) dapagliflozyny osiągane jest zwykle w ciągu 2 godzin po podaniu na czczo.
Geometryczne średnie wartości C_{max} i AUC_{τ} dapagliflozyny w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek 10 mg raz na dobę wynosiły odpowiednio 158 ng/ml i 628 ng h/ml. Całkowita biodostępność po doustnym zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg wynosi 78%. Zastosowanie dapagliflozyny wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem powoduje zmniejszenie wartości C_{max} o 50% i wydłużenie T_{max} o około 1 godzinę, ale nie zmienia wartości AUC w porównaniu z wynikami otrzymanymi po zastosowaniu leku na czczo. Zmiany te nie są rozważane jako klinicznie znaczące. Dlatego też, produkt leczniczy Forxiga może być stosowany zarówno w trakcie jak i między posiłkami.

Dystrybucja
Dapagliflozyna w około 91% wiąże się z białkami osocza. Wiązanie się dapagliflozyzny z białkiem nie jest zaburzane przez różne współistniejące schorzenia (np. niewydolność nerek lub wątroby). Średnia objętość dystrybucji dapagliflozyny w stanie stacjonarnym wynosi 118 litrów.

Metabolizm
Dapagliflozyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do uzyskania dapagliflozyny 3-O-glukuronidu, który jest nieaktywnym metabolitem. Dapagliflozyny 3-O-glukuronid lub inne metabolity nie biorą udziału w obniżaniu stężenia glukozy. Formowanie dapagliflozyny 3-O-glukuronidu odbywa się za pomocą UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie dla drogi wydalania.

Eliminacja
Średni końcowy okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) dla dapagliflozyny wynosił 12,9 godziny po pojedynczym podaniu dawki 10 mg zdrowym ochotnikom. Średni całkowity klirens układowy dapagliflozyny po podaniu dożylnym wynosił 207 ml/min. Dapagliflozyna i powiązane metabolity są głównie wydalane z moczem z mniej niż 2% dapagliflozyny w postaci niezmienionej. Po podaniu 50 mg dapagliflozyny znakowanej radioaktywnym węglem ^{14}C, odzyskano 96%, 75% w moczu a 21% w kale. W kale, około 15% dawki zostało wydalone w postaci substancji niezmienionej.

Liniowość
Ekspozycja dapagliflozyny rośnie proporcjonalnie do zwiększania jej dawki w zakresie od 0,1 do 500 mg, a jej farmakokinetyka pozostaje bez zmian po powtórnym zastosowaniu dobowych dawek do 24 tygodni.

Specjalne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności nerek
Średnia ekspozycja układowa dapagliflozyny w stanie stacjonarnym (20 mg raz na dobę przez 7 dni) u ochotników z cukrzycą typu 2 i łagodną, umiarkowaną lub ostrą niewydolnością nerek była o 32%, 60% i 87% większa niż w przypadku osób z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek. W stanie stacjonarnym, dobowe wydalanie glukozy z moczem było wysoce zależne od czynności nerek, a wydalanie glukozy z moczem u pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtowało się następująco: 85 g/dobę u ochotników z prawidłową czynnością nerek, 52 g/dobę w przypadku łagodnej niewydolności nerek, 18 g/dobę u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek i 11 g/dobę w przypadku ciężkiej niewydolności nerek. Nie jest znany wpływ hemodializy na ekspozycję dapagliflozyny.

Zaburzenia czynności wątroby
U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi (klasa A i B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości C_{max} i AUC były odpowiednio o 12% i 36% większe niż u ochotników z grupy kontrolnej. Różnice te nie są rozważane jako klinicznie znaczące. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) średnie wartości C_{max} i AUC były większe o 40% i 67% od wartości obserwowanych w grupie kontrolnej.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie stwierdzano klinicznie znaczącego zwiększenia ekspozycji biorąc pod uwagę tylko wiek u ochotników do 70 lat. Jednakże, należy oczekiwać zwiększonej ekspozycji ze względu na pogorszoną czynność nerek związaną z wiekiem. Brak jest wystarczających danych, aby określić stopień ekspozycji na działanie leku u pacjentów powyżej 70 lat.

Dzieci
Nie prowadzono badań dotyczących farmakokinetyki u dzieci.

Płeć
Średnia wartość AUC_{ss} dapagliflozyny u kobiet jest o około 22% większa niż u mężczyzn.

Rasa
Brak jest klinicznie znaczących różnic w ekspozycji układowej pomiędzy rasą białą, czarną lub azjatycką.

Masa ciała
Ekspozycja dapagliflozyny zmniejsza się podczas zwiększania masy ciała. W konsekwencji, u pacjentów z mniejszą masą ciała występuje zwiększona ekspozycja, a u pacjentów o większej masie ciała ta ekspozycja jest mniejsza. Jednakże, wspomniane różnice w ekspozycji nie są rozważane jako klinicznie znaczące.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologii, toksyczności po zastosowaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego

i toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podczas dwuletnich badań nad rakotwórczością, nie stwierdzono aby dapagliflozyna, w dawkach stosowanych w tych badaniach, powodowała powstawanie guzów u myszy czy szczurów.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój
Bezpośrednie podanie dapagliflozyny właśnie odstawionym od matki, młodocianym szczurom oraz pośrednia ekspozycja w późnej fazie ciąży (okres odpowiadający 2 i 3 trymestrowi ciąży u ludzi, czas dojrzewania nerek) i podczas karmienia piersią wiąże się ze zwiększoną częstością występowania i (lub) nasileniem rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych u potomstwa.

W badaniu toksyczności u młodych, w którym dapagliflozynę podawano bezpośrednio młodym szczurom w 21 do 90 doby po urodzeniu, obserwowano przypadki rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych po zastosowaniu wszystkich dawek; ekspozycja u młodocianych przy najmniejszej zastosowanej dawce była 15-krotnie większa niż przy maksymalnej dawce zalecanej u ludzi. Zjawiska te związane były z zależnym od dawki zwiększeniem masy nerek i makroskopowym rozrostem nerek obserwowanym po zastosowaniu wszystkich dawek. Rozszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych obserwowane u młodocianych zwierząt nie uległy w pełni odwróceniu w ciągu około 1 miesiąca okresu zdrowienia.

W oddzielnym badaniu dotyczącym rozwoju przed i poporodowego, szczury matki otrzymywały lek od 6 dnia ciąży do 21 dnia po porodzie, a młode osobniki były pośrednio narażone na działanie leku *in utero* i podczas karmienia. (Prowadzono dodatkowe badania, aby ocenić ekspozycję dapagliflozyny w mleku i u szczeniąt.) Zwiększoną częstość występowania lub nasilenie rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych obserwowano u dorosłego potomstwa leczonych matek, ale tylko przy zastosowaniu największych badanych dawek (ekspozycje dapagliflozyny u matki i młodocianego osobnika były odpowiednio 1415-krotnością i 137-krotnością wartości obserwowanych u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Dodatkowa toksyczność rozwojowa związana jest z zależną od dawki redukcją masy ciała młodocianych i obserwowana jest jedynie po zastosowaniu dawek ≥ 15 mg/kg/dzień (związane z ekspozycją u młodocianych będącą ≥ 29-krotnością wartości u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Toksyczność macierzyńska była widoczna tylko przy zastosowaniu najwyższych badanych dawek i ograniczona do przemijającego zmniejszenia masy ciała i konsumpcji pożywienia. Dawka, która nie powoduje uszkodzenia (NOAEL) dla toksyczności rozwojowej, najmniejsza badana dawka, związana jest z wielokrotną macierzyńską ekspozycją układową, która w przybliżeniu jest 19-krotnością wartości występującej u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki.

W dodatkowych badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików, dapagliflozynę podawano w odstępach zbieżnych z podstawowymi okresami organogenezy u każdego z gatunków. U królików nie obserwowano toksyczności macierzyńskiej ani rozwojowej po zastosowania żadnej badanej dawki; największej badanej dawce towarzyszyła wielokrotna ekspozycja układowa wynosząca 1191-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. U szczurów, dapagliflozyna nie wykazywała działania letalnego na zarodek jak i teratogennego przy ekspozycji do 1441-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:
Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)
Laktoza
Krospowidon (E1202)
Krzemu dwutlenek (E551)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Alu/Alu.
Opakowanie zawierające 14, 28 i 98 tabletek powlekanych w blistrze z oznakowanymi dniami tygodnia, bez perforacji.
Opakowanie zawierające 30 x 1 lub 90 x 1 tabletek powlekanych w blistrze perforowanym, jednostkowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/795/001 14 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/002 28 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/003 98 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/004 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych
EU/1/12/795/005 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopad 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpień 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 10 mg dapagliflozyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Jedna tabletka 10 mg zawiera 50 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Żółte, dwuwypukłe, romboidalne tabletki powlekane o wymiarach 1,1 x 0,8 cm, z jednej strony oznaczone „10”, z drugiej „1428”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne

- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.

Wyniki badań dotyczące terapii skojarzonych, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzeń w obrębie układu sercowo-naczyniowego oraz analizowanych populacji, patrz punkt 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Cukrzyca typu 2
Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.

W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodna sulfonylomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Specjalne grupy pacjentów
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Forxiga nie jest zalecane u pacjentów z [GFR] < 60 ml/min i lek należy odstawić, jeśli wartości GFR utrzymują się na poziomie poniżej 45 ml/min (patrz punkt 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa to 5 mg. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do 10 mg (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Ogólnie, nie zaleca się dostosowywania dawki leku jedynie na podstawie wieku pacjenta. Ustalając dawkę należy wziąć pod uwagę czynność nerek i ryzyko niedoboru płynów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Dzieci
Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny u dzieci poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania
Produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek
Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do glikemii zależna jest od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkt 4.2). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek GFR < 60 ml/min) u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo.

Rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Forxiga nie jest zalecane u pacjentów z GFR < 60 ml/min i lek należy odstawić, jeśli wartości GFR utrzymują się na poziomie poniżej 45 ml/min. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Forxiga u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek GFR < 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD).

Czynność nerek należy kontrolować zgodnie z poniższym schematem:
- Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną, a następnie przynajmniej raz w roku (patrz punkt 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2)
- Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania innych leków mogących zaburzać czynność nerek, a następnie okresowo przez cały czas leczenia
- W przypadku, gdy wskaźnik czynność nerek zbliża się do wartości GFR < 60 mL/min przynajmniej 2 do 4 razy w roku.

Zaburzenia czynności wątroby
Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas badań klinicznych. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów i (lub) hipotensji
W związku z mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, co może skutkować nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego obserwowanym w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1). Wyraźniej obserwuje się to u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy w osoczu.

Należy zachować ostrożność u pacjentów u których obniżenie ciśnienia indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjentów leczonych na nadciśnienie, pacjentów z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku.

W przypadku wystąpienia współistniejących schorzeń mogących prowadzić do niedoboru płynów (takich jak choroby przewodu pokarmowego), zaleca się dokładne kontrolowanie poziomu płynów

(np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem wskaźnika hematokrytowego i stężenia elektrolitów). U pacjentów, u których wystąpi niedobór płynów, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie (patrz punkt 4.8).

Cukrzycowa kwasica ketonowa
Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA). Zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej (diabetes ketoacidosis, DKA) może istnieć u pacjentów z niską rezerwą czynnościową komórek beta (np. u pacjentów z cukrzycą typu 1, u pacjentów z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub utajoną, autoimmunologiczną cukrzycą dorosłych (ang. latent autoimmune diabetes in adults, LADA) lub u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie), u pacjentów ze stanami, które prowadzą do ograniczenia spożywania pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, u pacjentów, u których zredukowano dawki insuliny, i u pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, operacji chirurgicznej lub nadużywania alkoholu.

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykłe zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie dapagliflozyną można wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta.

Cukrzyca typu 2
U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki DKA, w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl).

Należy natychmiast przerwać leczenie dapagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba, że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Cukrzyca typu 1
W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z użyciem dapagliflozyny, DKA zgłaszano z częstością występowania „Często”. Dapagliflozyny 10 mg nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)
W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem

krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Forxiga i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Zakażenia układu moczowego
Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i może ono być większe u osób leczonych diuretykami.

U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. Ta grupa pacjentów może też przyjmować leki takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), które mogą wpływać na funkcjonowanie nerek. Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Niewydolność serca
Brak doświadczenia z badań klinicznych z dapagliflozyną u pacjentów z grupy IV według NYHA.

Amputacje w obrębie kończyn dolnych
W trwających, długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków". Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, istotna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Badanie moczu
Wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę, ze względu na mechanizm działania tego leku.

Laktoza
Tabletki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne
Leki moczopędne
Dapagliflozyna może zwiększyć działanie moczopędne tiazydów i diuretyków pętlowych i może zwiększyć ryzyko odwodnienia i hipotensji (patrz punkt 4.4).

Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny
Insulina i substancje zwiększające jej wydzielanie, takie jak pochodne sulfonylomocznika, powodują hipoglikemię. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z insuliną i substancjami zwiększającymi wydzielanie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2 może być konieczne zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.2 i 4.8)

Interakcje farmakokinetyczne
Metabolizm dapagliflozyny zachodzi głównie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym z udziałem UDP–glukuronosyltransferazy 1A9 (UGT1A9).

Badania *in vitro* wykazały, iż dapagliflozyna ani nie hamuje działania cytochromu P450(CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani nie pobudza działania

CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4. Dlatego też nie oczekuje się, aby dapagliflozyna zmieniała klirens metaboliczny stosowanych jednocześnie leków metabolizowanych przez powyższe enzymy.

Wpływ innych produktów leczniczych na dapagliflozynę
Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie jest zmieniona przez metforminę, pioglitazon, sitaglyptynę, glimepiryd, woglibozę, hydrochorotiazyd, bumetanidynę, walsartan lub symwastatynę.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (induktor wielu transporterów i enzymów metabolizujących leki) obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się, aby stosowanie dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitalem) miało znaczenie kliniczne.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z kwasem mefenamowym (inhibitorem UGT1A9) obserwowano 55% zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na dobowe wydalanie glukozy z moczem. Nie zaleca się zmiany dawkowania.

Wpływ dapagliflozyny na inne produkty lecznicze
Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki metforminy, pioglitazonu, sitagliptyny, glimepirydu, hydrochlorotiazydu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwzakrzepowego warfaryny, co zbadano za pomocą INR. Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce 20 mg i symwastatyny (substrat CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC aktywnej postaci symwastatyny (kwasu). Zwiększenie ekspozycji symwastatyny i aktywnej postaci symwastatyny (kwasu) nie jest rozpatrywane jako znaczące klinicznie.

Wpływ na oznaczenie 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)
Monitorowanie kontroli glikemii z wykorzystaniem oznaczenia 1,5-AG nie jest zalecane, ponieważ wyniki oznaczenia 1,5-AG nie są wiarygodne w ocenie kontroli glikemii pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Należy stosować alternatywne metody monitorowania kontroli glikemii.

Populacja pediatryczna
Badania dotyczące interakcji przeprowadzano jedynie wśród dorosłych pacjentów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak jest danych dotyczących stosowania dapagliflozyny u kobiet w ciąży. Badania na szczurach wykazały toksyczny wpływ na rozwijające się nerki w okresie odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi (patrz punkt 5.3). Dlatego też, nie należy stosować dapagliflozyny w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy dapagliflozyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka kobiet.
Dostępne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych na zwierzętach wykazały, że dapagliflozyna i jej metabolity przenikają do mleka, jak również, że wywiera wpływ na karmione potomstwo, związany z właściwościami farmakologicznymi substancji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować dapagliflozyny w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu dapagliflozyny na płodność u ludzi. Nie wykazano wpływu na płodność u samic i samców szczurów z zastosowaniem różnych badanych dawek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Forxiga nie ma lub może mieć nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Cukrzyca typu 2
W badaniach klinicznych w cukrzycy typu 2 ponad 15 000 pacjentów otrzymywało leczenie dapagliflozyną.

Pierwszą ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji przeprowadzono we wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 13 krótkotrwałych (maksymalnie 24 tygodniowych) badań klinicznych kontrolowanych placebo, z udziałem 2360 ochotników leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz 2295 otrzymujących placebo.

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną (patrz punkt 5.1) 8 574 pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 8 569 pacjentów otrzymywało placebo; mediana czasu ekspozycji wyniosła 48 miesięcy. Łącznie ekspozycja na dapagliflozynę wyniosła 30 623 pacjento-lat.

Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej w badaniach klinicznych były zakażenia narządów płciowych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z nich nie było zależne od dawki.
Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo[a] i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Układy i narządy	Bardzo często	Często[*]	Niezbyt często[**]	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych[*, b, c] zakażenia układu moczowego[*,b,d]	zakażenia grzybicze[**]			martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)[i]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną)[b]		niedobór płynów[b,e] wzmożone pragnienie[**]	cukrzycowa kwasica ketonowa[b,i,k]		
Zaburzenia układu		zawroty głowy				

nerwowego						
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia[**] suchość w ustach[**]			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka[j]			obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców[*]				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		dysuria wielomocz[*,f]	nykturia[**]			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy[**] świąd narządów płciowych[**]			
Badania diagnostyczne		zwiększony hematokryt[g] obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego[b] dyslipidemia[h]	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego[**,b] zwiększenie stężenia mocznika we krwi[**] zmniejszenie masy ciała[**]			

[a] Tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkotrwałe) bez względu na ochronę glikemiczną.
[b] Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji.
[c] Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołędzi prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.
[d] Infekcja dróg moczowych dotyczy następujących określeń, wyszczególnionych według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.
[e] Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie.
[f] Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.
[g] Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej.
[h] Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%.
[i] Patrz punkt 4.4
[j] Działanie niepożądane stwierdzono po wprowadzeniu do obrotu. Wysypka obejmuje następujące zalecane terminy, wymienione w kolejności częstości występowania w badaniach klinicznych: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa. W badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem oraz kontrolowanych placebo (dapagliflozyna, n = 5936; cała grupa kontrolna, n = 3403) częstość występowania wysypki była podobna w przypadku dapagliflozyny (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%).
[k] Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2. Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym.
[*] Zgłaszano u ≥ 2% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i ≥ 1% częściej i co najmniej 3 ochotników więcej niż w grupie placebo.
[**] Zgłaszano przez badaczy jako możliwie mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u ≥ 0,2% ochotników i o ≥ 1% częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Badania kliniczne z cukrzycą typu 2

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% ochotników stosujących placebo. Większość zakażeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi zakażeń narządów płciowych była niewielka: po 2 pacjentów w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo.

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w każdej z grup.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna (< 5%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych zdarzenia ciężkiej hipoglikemii występowały niezbyt często, a częstość ta była porównywalna we wszystkich grupach leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodną sulfonylomocznika lub insulinę (patrz punkt 4.5).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, w tygodniach 24 i 48, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6,0% i odpowiednio 7,9%), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1% i odpowiednio 2,1%).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, w 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia ciężkiej hipoglikemii odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. W 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii odpowiednio u 40,3% i 53,1% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 34,0% i 41,6% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

W badaniu, w którym stosowano dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika przez okres do 24 tygodni nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii. Lekką hipoglikemię stwierdzono u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika oraz u 3,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo łącznie z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika.

W badaniu poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną nie obserwowano zwiększonego ryzyka ciężkiej hipoglikemii pod wpływem leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo. Zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 58 (0,7%) pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz 83 (1,0%) pacjentów leczonych placebo.

Niedobór płynów

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u < 0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo (patrz punkt 4.4).

W badaniu poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów była wyważona pomiędzy grupami terapeutycznymi: 213 (2,5%) oraz 207 (2,4%) odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane u 81 (0,9%) i 70 (0,8%) pacjentów odpowiednio z grupy leczonej dapagliflozyną i placebo. Zdarzenia były na ogół wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, stosowanie leków moczopędnych, ciśnienie krwi oraz stosowanie ACE-I/ARB. U pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 odnotowano 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych sugerujących niedobór płynów w grupie leczonej dapagliflozyną oraz 13 zdarzeń w grupie placebo.

Cukrzycowa kwasica ketonowa
W badaniu poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną, przy medianie czasu ekspozycji wynoszącej 48 miesięcy zdarzenia DKA (ang. diabetes ketoacidosis- DKA) były zgłaszane u 27 pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz u 12 pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Występowanie zdarzeń było rozłożone równomiernie w całym okresie badania. Spośród 27 pacjentów ze zdarzeniami DKA w grupie leczonej dapagliflozyną 22 jednocześnie otrzymywało leczenie insuliną w chwili wystąpienia zdarzenia. Czynniki wywołujące DKA były zgodne z przewidywaniami dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 (patrz punkt 4.4).

Zakażenia układu moczowego
W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,7% vs. 3,5%; patrz punkt 4.4). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a ochotnicy zareagowali na standardowe leczenie. Zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a ochotnicy z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną ciężkie zdarzenia zakażeń układu moczowego były zgłaszane rzadziej po zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo, odpowiednio 79 (0,9%) zdarzeń w porównaniu z 109 (1,3%) zdarzeniami.

Wzrost wartości kreatyniny
Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). Ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR ≥ 30 i < 60 ml/min/1,73 m^2 (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo).

Dalsza ocena pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami wykazała, że u większości doszło do zmiany wartości kreatyniny w surowicy ≤ 0,5 mg/dl w stosunku do wartości początkowych. W trakcie kontynuowania terapii obserwowany wzrost kreatyniny był generalnie przemijający bądź odwracalny w przypadku zaprzestania leczenia.

W badaniu poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną, obejmującym pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m^2), eGFR zmniejszał się z czasem w obu grupach terapeutycznych. Po upływie 1 roku średnia wartość eGFR była nieco mniejsza, a po 4 latach średnia wartość eGFR była nieco większa w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z grupą placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50 krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub nierównowagi elektrolitowej, jak również klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT. Częstość występowania hipoglikemii była taka sama, jak w grupie placebo. W badaniach klinicznych, w których stosowano dawki do 100 mg (10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) raz na dobę przez okres 2 tygodni u zdrowych ochotników i ochotników z cukrzycą typu 2, częstość występowania hipoglikemii była nieznacznie większa niż w grupie placebo i nie była zależna od dawki. Odsetek działań niepożądanych, w tym odwodnienie lub hipotensja, był taki sam jak w grupie stosującej placebo. Nie obserwowano również klinicznie znaczących, zależnych od dawki zmian w wynikach badań laboratoryjnych, w tym stężenie elektrolitów i biomarkerów czynności nerek.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe leczenie podtrzymujące zgodne ze stanem klinicznym pacjenta. Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), kod ATC: A10BK01

Mechanizm działania
Dapagliflozyna jest bardzo silnym (Ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2.

SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego typu ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek, (m.in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej do krwi. W przebiegu cukrzycy typu 2, cały czas odbywa się w nerkach proces wchłaniania zwrotnego glukozy, pomimo istniejącej hiperglikemii. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących produktu Forxiga obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).

Wydalanie glukozy z moczem indukowane przez dapaliflozynę związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała. Zahamowanie kotransportu glukozy i sodu przez dapagliflozynę związane jest również z łagodną diurezą i przemijającą natriurezą.

Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest > 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.

Rezultat działania farmakodynamicznego
U zdrowych ochotników, jak i u osób z cukrzycą typu 2 obserwowano zwiększenie ilości glukozy wydalanej z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny. Około 70 gramów glukozy na dobę (co odpowiada 280 kcal/dobę) było wydalane z moczem po stosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg na dobę u ochotników z cukrzycą typu 2 przez okres 12 tygodni. Długotrwałe wydalanie glukozy z moczem obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg/dobę przez okres do 2 lat.

Wydalanie glukozy z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny skutkowało również osmozą diuretyczną i zwiększeniem objętości moczu u ochotników z cukrzycą typu 2. Zwiększenie objętości moczu u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg utrzymywało się do 12 tygodni, a objętość wynosiła w przybliżeniu 375 ml na dobę. Zwiększenie objętości moczu związane było z małym i przemijającym zwiększeniem wydalania sodu z moczem, które natomiast nie było związane ze zmianą stężenia jonów sodu w surowicy.

Również wydalanie kwasu moczowego z moczem uległo przemijającemu zwiększeniu (3-7 dni) i było związane z przedłużonym obniżeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy. W 24 tygodniu zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosiło od -48,3 do -18,3 mikromola na litr (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Cukrzyca typu 2
Zarówno poprawa kontroli glikemii, jak i zmniejszenie powikłań oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych są integralną częścią leczenia cukrzycy typu 2.

W czternastu podwójnie zaślepionych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Forxiga w odniesieniu do glikemii brało udział 7056 uczestników z cukrzycą typu 2; 4737 osób leczono dapagliflozyną. Dwanaście badań obejmowało czas leczenia wynoszący 24 tygodnie, 8 badań przedłużono o okres od 24 do 80 tygodni (całkowity czas trwania badania wynosił do 104 tygodni), jedno badanie obejmowało czas leczenia wynoszący 28 tygodni, a jedno badanie trwało 52 tygodnie i zostało przedłużone o 52 i 104 tygodnie (całkowity czas trwania badania to 208 tygodni). Średni czas trwania cukrzycy u ochotników wynosił od 1,4 do 16,9 lat. U 50% występowały łagodne zaburzenia czynności nerek, a u 11% umiarkowane. 51% uczestników to mężczyźni, 84% było rasy białej, 8% to Azjaci, 4% to przedstawiciele rasy czarnej, a 4% to przedstawiciele innych grup rasowych. U 81% uczestników indeks masy ciała (BMI) wynosił ≥ 27. Ponadto, przeprowadzono dwa 12-tygodniowe badania z grupą kontrolną placebo u pacjentów z nieodpowiednio wyrównaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem.

Przeprowadzono badanie skutków leczenia na układ sercowo-naczyniowy (badanie DECLARE) z zastosowaniem dapagliflozyny w dawce 10 mg w por. z placebo, z udziałem 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 z ustalonym rozpoznaniem choroby sercowo-naczyniowej lub bez takiego rozpoznania, w celu oceny wpływu leczenia na zdarzenia sercowo-naczyniowe i zdarzenia dotyczące nerek.

Kontrola glikemiczna
Monoterapia
Aby ocenić bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Forxiga w monoterapii u pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 przeprowadzono podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne trwające 24 tygodnie (z dodatkowym okresem wydłużenia czasu trwania badania). Zastosowanie dapagliflozyny raz na dobę powodowało znaczące klinicznie ($p < 0,0001$) zmniejszenie wartości HbA1c w porównaniu do placebo (Tabela 2).

W wydłużonym okresie badania, zmniejszenie wartości HbA1c utrzymywało się przez okres do 102 tygodnia (-0,61% i -0,17% dostosowanych średnich odchyleń od wartości wyjściowych odpowiednio dla dapagliflozyny w dawce 10 mg i placebo).

Tabela 2 Wyniki w 24 tygodniu (LOCF[a]) kontrolowanego placebo badania klinicznego dotyczącego stosowania dapagliflozyny w monoterapii

	Monoterapia	
	Dapagliflozyna 10 mg	**Placebo**
N[b]	70	75
Wartości wyjściowe (mediana) HbA1c (%)	8,01	7,79
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-0,89	-0,23
Odchylenia ze stosowania placebo lub metforminy samej[c] (95% CI)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Ochotnicy (%) osiągający: HbA1c < 7%		
Skorygowany dla wartości wyjściowych	50,8§	31,6
Masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe (mediana)	94,13	88,77
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-3,16	-2,19
Odchylenia ze stosowania metforminy samej[c] (95% CI)	-0,97 (-2,20, -0,25)	

[a] LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed podjęciem leczenia)
[b] wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym
[c] średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych
*wartości p < 0,0001 vs. placebo
§ nie oceniano statystycznego znaczenia jako wyniku badania sekwencyjnego drugorzędnych punktów końcowych.

Leczenie uzupełniające w terapii skojarzonej
W 52 tygodniowym aktywnie kontrolowanym badaniu równoważności (z przedłużeniem badania o 52 i 104 tygodnie), stosowanie produktu leczniczego Forxiga oceniano jako terapię dodaną do leczenia metforminą w porównaniu z pochodnymi sulfonylomocznika (glipizyd) dodanym do terapii metforminą u pacjentów z niewłaściwą kontrolą glikemiczną (HbA1c > 6,5% i ≤ 10%). Wyniki wykazały jednakowe zmniejszenie wartości HbA1c od wartości wyjściowych do 52 tygodnia, w porównaniu z glipizydem, zatem równoważność została wykazana (Tabela 3). W 104 tygodniu, dostosowane średnie odchylenia od wartości wyjściowych HbA1c wynosiły -0,32% dla dapagliflozyny i -0,14% dla glipizydu. W 208 tygodniu, dostosowane średnie odchylenia od wartości wyjściowych HbA1c wynosiły -0,10% dla dapagliflozyny i 0,20% dla glipizydu. W 52, 104 i 208 tygodniu przynajmniej jeden przypadek hipoglikemii obserwowano u znacząco mniejszego odsetka ochotników w grupie leczonej dapagliflozyną (odpowiednio 3,5%, 4,3% i 5,0%) w porównaniu z grupą leczoną glipizydem (odpowiednio 40,8%, 47,0% i 50,0%). Odsetek pacjentów pozostałych w badaniu w tygodniu 104 i 208 wyniósł 56,2% i 39,7% w grupie przyjmującej dapagliflozynę i 50,0% oraz 34,6%w grupie przyjmującej glipizyd.

Tabela 3 Wyniki w 52 tygodniu (LOCF[a]) aktywnie kontrolowanego badania porównującego dapagliflozynę do glipizydu w terapii dodanej do metforminy

Parametr	**Dapagliflozyna + metformina**	**Glipizyd + metformina**
N[b]	400	401
HbA1c (%)		
Wartości wyjściowe (mediana)	7,69	7,74
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-0,52	-0,52
Różnica względem stosowania	0,00[d]	

glipizydu + metforminy[c] (95% CI)	(-0,11, 0,11)	
Masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe (mediana)	88,44	87,60
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-3,22	1,44
Różnica względem stosowania glipizydu + metforminy[c] (95% CI)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

[a] LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji
[b] ochotnicy randomizowani i leczeni z wartościami wyjściowymi i przynajmniej jednym badaniem oceny skuteczności po rozpoczęciu leczenia
[c] średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych
[d] równoważność do glipizydu + metformina
*wartości p < 0,0001

Dapagliflozyna dodana do terapii metforminą, glimepirydem, metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika, sitagliptyną (z metforminą lub bez niej) lub insuliną powodowała statystycznie znaczące zmniejszenie wartości HbA1c po 24 tygodniach, w porównaniu z placebo (p < 0,0001; Tabela 4, 5 oraz 6).

Zmniejszenie wartości HbA1c obserwowane w 24 tygodniu utrzymywało się w 2 badaniach dotyczących terapii dodanej (glimepiryd i insulina) w 48 tygodniu (glimepiryd) oraz do 104 tygodnia (insulina). W 48 tygodniu terapii w skojarzeniu z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), średnia skorygowana zmiana w stosunku do wartości wyjściowych dla 10 mg dapagliflozyny i placebo wynosiła odpowiednio -0,30% i 0,38%. W badaniu dotyczącym terapii dodanej do metforminy, zmniejszenie wartości HbA1c utrzymywało się do 102 tygodnia obserwacji (-0,78% i 0,02% skorygowanej średniej zmiany od wartości wyjściowych odpowiednio dla 10 mg i placebo). W 104 tygodniu terapii insuliną (z doustnym lekiem zmniejszającym stężenie glukozy lub bez niego), zmniejszenie wartości HbA1c wyniosło odpowiednio -0,71% i -0,06% dostosowanego średniego odchylenia od wartości wyjściowych dla 10 mg dapagliflozyny i placebo. W 48 i 104 tygodniu, dawka insuliny pozostawała stała, średnio 76 j.m./dobę, w porównaniu do wartości wyjściowych u pacjentów przyjmujących 10 mg dapagliflozyny. W grupie przyjmującej placebo zaobserwowano niewielki wzrost zapotrzebowania o 10,5 j.m./dobę i 18,3 j.m./dobę od wartości wyjściowej (średnia dobowa dawka 84 i 92 j.m.) odpowiednio w tygodniu 48 i 104. Odsetek pacjentów pozostałych w badaniu w tygodniu 104 wyniósł 72,4% w grupie przyjmującej 10 mg dapagliflozyny i 54,8% w grupie przyjmującej placebo.

Tabela 4. Wyniki 24 tygodniowych (LOCF[a]) kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy lub sitagliptyny (z metforminą lub bez niej)

	Terapia dodana			
	Metformina[1]		**DPP-4 inhibitor (sitagliptyna[2]) ± Metformina[1]**	
	Dapagliflozyna 10 mg	**Placebo**	**Dapagliflozyna 10 mg**	**Placebo**
N[b]	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Wartości wyjściowe (mediana)	7,92	8,11	7,90	7,97
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Różnica względem stosowania placebo[c]	-0,54*		-0,48*	
(95% CI)	(-0,74, -0,34)		(-0,62, -0,34)	
Ochotnicy (%) osiągający: HbA1c < 7%				

Skorygowany dla wartości wyjściowych	40,6**	25,9		
Masa ciała (kg)				
Wartości wyjściowe (mediana)	86,28	87,74	91,02	89,23
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Różnica względem stosowania placebo[c]	-1,97*		-1,89*	
(95% CI)	(-2,63, -1,31)		(-2,37, -1,40)	

[1] Metformina ≥ 1500 mg/dobę;
[2] sitagliptyna 100 mg/dobę
[a] LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed podjęciem leczenia)
[b] wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym
[c] średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych
*wartości p < 0,0001 vs. placebo+doustne leki obniżające stężenia glukozy
**wartości p < 0,05 vs. placebo+doustne leki obniżające stężenia glukozy

Tabela 5. Wyniki 24 tygodniowych kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej do pochodnej sulfonylomocznika (glimepirydu) lub metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika

	Terapia dodana			
	Pochodna sulfonylomocznika (glimepiryd[1])		Pochodna sulfonylomocznika + metformina[2]	
	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo
N[a]	151	145	108	108
HbA1c (%)[b]				
Wartość wyjściowa (średnia)	8,07	8,15	8,08	8,24
Zmiana względem wartości wyjściowej[c]	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Różnica względem placebo[c]	-0,68*		-0,69*	
(95% CI)	(-0,86, -0,51)		(-0,89, -0,49)	
Odsetek ochotników osiągających: HbA1c < 7% (LOCF)[d]				
Skorygowany względem wartości wyjściowej	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Masa ciała (kg) (LOCF)[d]				
Wartość wyjściowa (średnia)	80,56	80,94	88,57	90,07
Zmiana względem wartości wyjściowej[c]	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Różnica względem placebo[c]	-1,54*		-2,07*	
(95% CI)	(-2,17, -0,92)		(-2,79, -1,35)	

[1]Glimepiryd 4 mg/dobę; [2]Metformina (w postaci o uwalnianiu natychmiastowym lub przedłużonym) ≥1500 mg/dobę plus maksymalna tolerowana dawka, która musiała wynosić co najmniej połowę maksymalnej dawki dozwolonej pochodnej sulfonylomocznika przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania.
[a]Pacjenci zrandomizowani i leczeni, u których wykonano pomiar wartości wyjściowych oraz co najmniej 1 pomiar skuteczności po pomiarze wyjściowym.
[b]Kolumny 1 i 2, wartości HbA1c analizowane przy użyciu metody LOCF (patrz przypis d poniżej); kolumny 3 i 4, wartości HbA1c analizowane przy użyciu metody longitudinal repeated measures analysis (LRM) (patrz przypis e poniżej)
[c]Wartości średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów skorygowanych względem wartości wyjściowych
[d]LOCF: Metoda analizy z przeniesieniem naprzód wyniku ostatniej obserwacji (przed zastosowaniem doraźnego leku ratunkowego u pacjentów, u których go zastosowano) (ang. Last observation (prior to rescue for rescued subjects) carried forward)
[e]LRM: Longitudinal repeated measures analysis = analiza obserwacyjnych pomiarów powtarzanych
*$p < 0,0001$ względem placebo z doustnym lekami przeciwhiperglikemicznymi

Tabela 6. Wyniki w 24 tygodniu (LOCF[a]) kontrolowanego placebo badania klinicznego dotyczącego stosowania dapagliflozyny w połączeniu z insuliną (samą lub z innymi doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy)

Parametr	Dapagliflozyna 10 mg + insulina[1] ± doustne leki obniżające stężenie glukozy[2]	Placebo + insulina[1] ± doustne leki obniżające stężenie glukozy[2]
N[b]	194	193
HbA1c (%)		
Wartości wyjściowe (mediana)	8,58	8,46
Zmiana względem wartości wyjściowych[c]	-0,90	-0,30
Różnica względem stosowania placebo[c]	-0,60*	
(95% CI)	(-0,74, -0,45)	
Masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe (mediana)	94,63	94,21
Zmiana względem wartości wyjściowych[c]	-1,67	0,02
Różnica względem stosowania placebo[c]	-1,68*	
(95% CI)	(-2,19, -1,18)	
Średnia dzienna dawka insuliny (IU)[1]		
Wartości wyjściowe (średnia)[1]	77,96	73,96
Zmiana względem wartości wyjściowych[c]	-1,16	5,08
Różnica względem stosowania placebo[c]	-6,23*	
(95% CI)	(-8,84, -3,63)	
Ochotnicy, u których średnia dzienna dawka insuliny zmniejszyła się o co najmniej 10% (%)	19,7**	11,0

[a] LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed lub w momencie pierwszego dostosowywania dawki insuliny, jeśli konieczne)
[b] wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym
[c] średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych i obecności doustnych leków obniżających stężenie glukozy
*wartości p < 0,0001 vs. placebo+insulina±doustne leki obniżające stężenia glukozy
**wartości p < 0,05 vs. placebo+insulina±doustne leki obniżające stężenia glukozy
[1] dostosowanie dawki insuliny (w tym krótko działająca, pośrednia i podstawowa insulina) było dozwolone tylko, jeśli ochotnicy spełnili określone wcześniej kryteria FPG.
[2] 50% ochotników stosowało insulinę w monoterapii jako terapii podstawowej; 50% stosowało 1 lub 2 doustne leki obniżające stężenie glukozy oprócz insuliny: z tej ostatniej grupy, 80% stosowało metforminę samą, 12% metforminę i pochodną sulfonylomocznika, a reszta inne leki doustne obniżające stężenie glukozy.

Skojarzenie z metforminą u pacjentów u których poprzednio nie stosowano farmakoterapii
W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny (5 mg lub 10 mg) w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do leczenia pojedynczymi lekami przeprowadzono dwa trwające 24 tygodnie aktywnie kontrolowane badania, w których uczestniczyło łącznie 1 236 pacjentów poprzednio nie stosujących farmakoterapii, z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 (HbA1c ≥ 7,5% i ≤ 12%).

Leczenie dapagliflozyną w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą (do 2000 mg na dobę) przyniosło znaczną poprawę wartości HbA1c w porównaniu do zastosowania pojedynczych substancji

(Tabela 7) i doprowadziło do większych redukcji stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) (w porównaniu do zastosowania pojedynczych substancji) i masy ciała (w porównaniu do metforminy).

Tabela 7. Wyniki 24 tygodniowego (LOCF[a]) aktywnie kontrolowanego badania z zastosowaniem dapagliflozyny i metforminy w terapii skojarzonej u pacjentów nie stosujących poprzednio farmakoterapii

Parametr	Dapagliflozyna 10 mg + Metformina	Dapagliflozyna 10 mg	Metformina
N[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	9,10	9,03	9,03
Zmiany od wartości wyjściowych[c]	-1,98	-1,45	-1,44
Różnica względem dapagliflozyny[c]	−0,53*		
(95% CI)	(−0,74, −0,32)		
Różnica względem metforminy[c]	−0,54*	−0,01	
(95% CI)	(−0,75, −0,33)	(−0,22, 0,20)	

[a]LOCF: wynik ostatniej obserwacji/pomiaru (u pacjentów, którzy otrzymali lek doraźny sprzed zastosowania leku doraźnego) przeniesiony naprzód
[b]Wszyscy randomizowani uczestnicy badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę podwójnie zaślepionego badanego produktu leczniczego podczas krótkotrwałego podwójnie zaślepionego okresu leczenia.
[c] Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana względem wartości początkowych
*wartość p <0,0001.

Leczenie skojarzone z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu
W 28 tygodniowym podwójnie zaślepionym, aktywnie kontrolowanym badaniu porównano zastosowanie dapagliflozyny z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu (agonista receptora GLP-1) do zastosowania samej dapagliflozyny i samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u osób z niewłaściwą kontrolą glikemiczną podczas terapii metforminą (HbA1c ≥ 8% i ≤ 12%). We wszystkich grupach poddanych leczeniu zaobserwowano zmniejszenie stężenia HbA1c w porównaniu do wartości wyjściowej. Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało większą redukcję stężenia HbA1c od wartości wyjściowych w porównaniu z samą dapagliflozyną i samym eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu (Tabela 8).

Tabela 8. Wyniki 28-tygodniowego badania mającego na celu porównanie skutków dodania dapagliflozyny i eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do leczenia metforminą z dodaniem samej dapagliflozyny lub samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do leczenia metforminą (analiza zgodna z intencją leczenia)

Parametr	Dapagliflozyna 10 mg QD + Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW	Dapagliflozyna 10 mg QD + Placebo QW	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Placebo QD
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	9,29	9,25	9,26
Zmiany od wartości wyjściowych[a]	-1,98	-1,39	-1,60
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym produktem		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)

leczniczym (95% CI)			
Uczestnicy (%) osiągający: HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Masa ciała (kg)			
Wartości wyjściowe (średnia)	92,13	90,87	89,12
Zmiany od wartości wyjściowych [a]	-3,55	-2,22	-1,56
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym produktem leczniczym (95% CI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=raz na dobę, QW=raz w tygodniu, N= liczba pacjentów, CI=przedział ufności

[a] Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Means) i różnice pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych w 28 tygodniu są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem leczenia, regionu, wyjściowej wartości HbA1c (<9,0% lub ≥ 9,0%), tygodnia, zależności leczenia od tygodnia określanych jako czynniki stałe, a wartość bazowa jako współzmienna.

*p < 0.001, **p < 0.01.

Wartości p są wszystkimi wartościami p skorygowanymi względem wielokrotnych porównań.

Analiza nie obejmuje pomiarów po zastosowaniu doraźnej terapii ratunkowej i po przedwczesnym przerwaniu leczenia badanym produktem leczniczym.

Stężenie glukozy na czczo

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w monoterapii lub jako terapia dodana do metforminy, glimepirydu, metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, sitagliptyny (z metforminą lub bez niej) lub insuliny powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie FPG (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) w porównaniu do placebo (-0,33 do 0,21 mmol/l [-6,0 do 3,8 mg/dl]). Efekt taki wystąpił już w 1 tygodniu terapii i utrzymywał się w przedłużonym badaniu do 104 tygodnia.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję FPG w 28 tygodniu: - 3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), w porównaniu do -2,73 mmol/l (- 49,2 mg/dl) dla samej dapagliflozyny (p <0,001) i - 2,54 mmol/l (- 45,8 mg/dl) dla samego eksenatydu (p <0,001).

W specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m^2 wykazano, że leczenie dapagliflozyną powodowało zmniejszenie FPG w tygodniu 24.: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) w porównaniu do -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) w grupie placebo (p=0,001).

Stężenie glukozy po posiłku

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny jako terapii dodanej do glimepirydu powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie stężenia glukozy w ciągu 2 godzin po posiłku w 24 tygodniu. Efekt taki utrzymywał się do 48 tygodnia.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej) w 24 tygodniu doprowadziło do obniżenia stężenia glukozy w 2 godzinie testu doustnego obciążenia glukozą co utrzymywało się do 48. tygodnia.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję stężenia glukozy w ciągu 2 godzin po posiłku w 28 tygodniu w porównaniu do każdego produktu leczniczego stosowanego osobno.

Masa ciała
Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą, glimepirydem, metforminą z pochodną sulfonylomocznika, sitagliptyną (z metforminą lub bez niej) lub insuliną powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie masy ciała w 24 tygodniu ($p < 0,0001$, Tabela 4 i 5). Działanie to utrzymywało się w długotrwałych badaniach. Po 48 tygodniach różnica w stosowaniu dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej) w porównaniu do placebo wyniosła -2,22 kg. W 102 tygodniu, między terapią dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z placebo, lub w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z placebo różnica wyniosła odpowiednio -2,14 i -2,88 kg mc.

Dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą w aktywnie kontrolowanym badaniu równoważności, spowodowała statystycznie znaczące zmniejszenie masy ciała, w porównaniu z glipizydem, o -4,65 kg po 52 tygodniach ($p < 0,0001$, Tabela 3), które utrzymało się do 104 oraz 208 tygodnia (odpowiednio -5,06 kg i -4,38 kg).

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję masy ciała w porównaniu do każdego produktu leczniczego stosowanego osobno (Tabela 8).

W 24 tygodniowym badaniu na 182 ochotnikach z cukrzycą zastosowano badanie DXA (dual energy X-ray absorptiometry), aby ocenić skład ciała, i wykazano znaczące zmniejszenie w przypadku stosowania dapagliflozyny w dawce 10 mg w połączeniu z metforminą w porównaniu z placebo plus metformina, w zakresie masy ciała i masie tkanki tłuszczowej zmierzonej za pomocą DXA niż w przypadku tkanki chudej lub utraty płynów. Stosowanie leku Forxiga w połączeniu z metforminą powodowało znaczniejsze zmniejszenie trzewnej tkanki tłuszczowej w porównaniu ze stosowaniem placebo i metforminy, co wykazano w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego.

Ciśnienie krwi
Wstępnie zdefiniowana sumaryczna analiza 13 badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazała, że stosowanie 10 mg dapagliflozyny powodowało zmianę ciśnienia skurczowego od wartości wyjściowych o -3,7 mmHg i rozkurczowego o -1,8 mmHg w porównaniu z odpowiednio -0,5 mmHg i -0,5 mmHg w przypadku placebo w 24 tygodniu. Podobną redukcję obserwowano po 104 tygodniach.

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w skojarzeniu z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znacząco większą redukcję ciśnienia skurczowego w 28 tygodniu (-4,3 mmHg) w porównaniu do samej dapagliflozyny (-1,8 mmHg, $p <0,05$) i samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

W dwóch 12-tygodniowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo obejmujących łącznie 1062 pacjentów z nieodpowiednio wyrównaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem (pomimo uprzednio stosowanych stałych dawek inhibitorów enzymu konwertującego lub sartanów) byli leczeni dapagliflozyną w dawce 10 mg lub placebo. W obydwu badaniach, po 12 tygodniach, dapagliflozyna w dawce 10 mg w dołączeniu do dotychczas stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego, prowadziła do poprawy HbA1c i obniżyła odpowiednio skorygowane o placebo skurczowe ciśnienie tętnicze średnio o 3,1 i 4,3 mmHg

W specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i eGFR $\geq$ 45 do < 60 ml/min/1,73 m^2 wykazano, że leczenie dapagliflozyną powodowało zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej w tygodniu 24.: -4,8 mmHg w porównaniu z -1,7 mmHg w grupie placebo ($p < 0,05$).

Kontrola glikemii u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek CKD3A (eGFR $\geq$ 45 do $<$ 60 ml/min/1,73 m^2)
Skuteczność dapagliflozyny oceniano w specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i eGFR $\geq$ 45 do $<$ 60 ml/min/1,73 m^2, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii

w wyniku standardowego postępowania. Leczenie dapagliflozyną spowodowało zmniejszenie stężenia HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 9).

Tabela 9. Wyniki uzyskane po 24 tygodniach w badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą i eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m^2

	Dapagliflozyna[a] 10 mg	**Placebo[a]**
N[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Wartość początkowa (średnia)	8,35	8,03
Zmiana względem wartości początkowej[b]	-0,37	-0,03
Różnica względem placebo[b] (95% CI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Masa ciała (kg)		
Wartość początkowa (średnia)	92,51	88,30
Zmiana procentowa względem wartości początkowej[c]	-3,42	-2,02
Różnica w zmianie procentowej względem placebo[c] (95% CI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

[a] Metformina lub chlorowodorek metforminy stanowiły część standardowego leczenia u 69,4% i 64,0% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i placebo.
[b] Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości początkowej
[c] Obliczona na podstawie średniej z metody najmniejszych kwadratów skorygowanej dla wartości początkowej
* p<0,001

Pacjenci z wartością wyjściową HbA1c ≥ 9%
W wybiórczej analizie osobników z wartością wyjściową HbA1c ≥ 9,0% stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg, stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie HbA1c w 24 tygodniu leczenia w monoterapii (skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: -2,04% dla dapagliflozyny w dawce 10 mg i 0,19% dla placebo) jak również w leczeniu skojarzonym z metforminą (skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: -1,32% dla dapagliflozyny z metforminą i -0,53% dla metforminy z placebo).

Wyniki leczenia w układzie sercowo-naczyniowym i nerkach
Badanie DECLARE (ang. Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events, Wpływ dapagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe) było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w celu określenia wpływu dapagliflozyny w porównaniu z placebo na wyniki leczenia w układzie sercowo-naczyniowym po dołączeniu tych leków do aktualnie stosowanej terapii podstawowej. U wszystkich pacjentów występowała cukrzyca typu 2 i albo co najmniej dwa dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (wiek ≥55 lat u mężczyzn i ≥60 lat u kobiet i jeden lub więcej z następujących czynników: dyslipidemia, nadciśnienie lub aktualne palenie tytoniu), albo rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa.

Spośród 17 160 pacjentów poddanych randomizacji, u 6 974 (40,6%) rozpoznano chorobę układu sercowo-naczyniowego, a u 10 186 (59,4%) nie stwierdzono rozpoznania choroby układu sercowo-naczyniowego. 8 582 pacjentów zostało losowo przydzielonych do leczenia dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 8 578 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy placebo; mediana obserwacji pacjentów wyniosła 4,2 roku.

Średni wiek populacji badania wyniósł 63,9 roku, 37,4% stanowiły kobiety. Łącznie 22,4% pacjentów miało cukrzycę od ≤5 lat, średni czas trwania cukrzycy wynosił 11,9 roku. Średnie stężenie HbA1c wyniosło 8,3%, a średnia wartość BMI wyniosła 32,1 kg/m^2.

Przed rozpoczęciem leczenia u 10,0% pacjentów występowała niewydolność serca w wywiadzie. Średnia wartość eGFR wyniosła 85,2 ml/min/1,73 m^2, u 7,4% pacjentów eGFR wyniósł

< 60 ml/min/1,73 m^2, a u 30,3% pacjentów występowała mikro- lub makroalbuminuria (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu [UACR] odpowiednio ≥ 30 do ≤ 300 mg/g lub > 300 mg/g).

Większość pacjentów (98%) stosowała jeden lub więcej leków przeciwcukrzycowych w chwili włączenia do badania, w tym metforminę (82%), insulinę (41%) i pochodną sulfonylomocznika (43%).

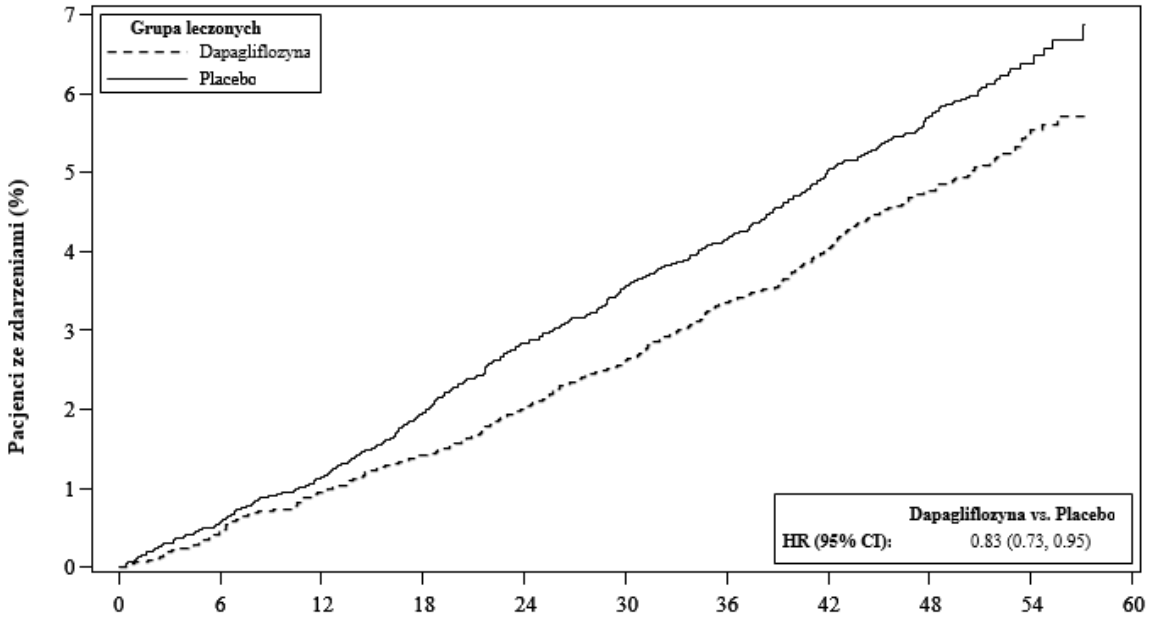
Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia złożonego w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwiennego (ang. major adverse cardiac events- MACE) oraz czas do pierwszego zdarzenia złożonego w tym hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: złożony punkt końcowy dotyczący nerek oraz śmiertelność z dowolnej przyczyny.

Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane
Dapagliflozyna w dawce 10 mg była nie gorsza od placebo w odniesieniu do złożonego punktu końcowego w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwiennego (p < 0,001 w teście jednostronnym).

Niewydolność serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych
Dapagliflozyna w dawce 10 mg wykazała przewagę nad placebo w zapobieganiu ocenianym łącznie hospitalizacjom z powodu niewydolności serca lub zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych (Rycina 1). Różnica w skutkach leczenia była spowodowana przypadkami hospitalizacji z powodu niewydolności serca, bez różnicy w zgonach z przyczyn sercowo-naczyniowych (Rycina 2).

Korzyść z leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo obserwowano zarówno u pacjentów z rozpoznaniem choroby sercowo-naczyniowej, jak i bez takiego rozpoznania, u pacjentów z wyjściową niewydolnością serca lub bez niej i była ona spójna we wszystkich najważniejszych podgrupach, w tym podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, czynność nerek (ang. glomerular filtration rate- eGFR) i region.

Rycina 1: Czas do pierwszego wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych



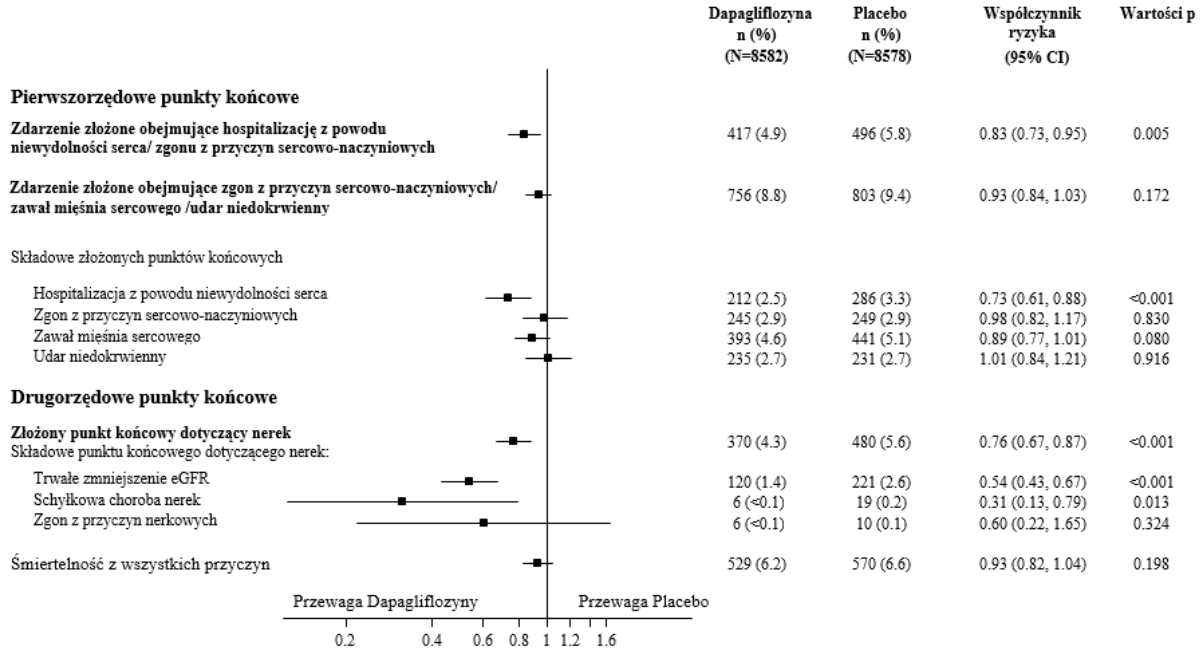
Pacjenci narażeni na ryzyko

Dapagliflozyna:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Pacjenci narażeni na ryzyko to liczba pacjentów narażonych na ryzyko na początku okresu.
HR- ang. hazard ratio = współczynnik ryzyka CI ang. confidence interval = przedział ufności.

Wyniki dotyczące pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono na Rycinie 2. Nie wykazano przewagi dapagliflozyny w porównaniu z placebo w przypadku MACE (p = 0,172). Złożony punkt końcowy dotyczący nerek i śmiertelność z wszystkich przyczyn nie były zatem testowane w ramach procedury badań potwierdzających.

Rycina 2: Wpływ leczenia na pierwszorzędowe złożone punkty końcowe i ich składowe oraz na drugorzędowe złożone punkty końcowe i ich składowe



Złożony punkt końcowy dotyczący nerek definiowano jako: utrzymujące się, potwierdzone ≥ 40% zmniejszenie eGFR do eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 i (lub) schyłkowa choroba nerek (dializa ≥ 90 dni lub transplantacja nerki, utrzymująca się potwierdzona wartość eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) i (lub) zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych. Wartości p w teście dwustronnym. Wartości p w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych i dla poszczególnych składowych p są wartościami nominalnymi. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia był analizowany za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Liczba pierwszych zdarzeń dla poszczególnych składowych to faktyczna liczba pierwszych zdarzeń dla każdej składowej i nie sumuje się ona z liczbą zdarzeń dotyczących złożonego punktu końcowego.
CI=przedział ufności.

Nefropatia
Dapagliflozyna zmniejszała częstość występowania zdarzeń złożonych obejmujących potwierdzone, trwałe zmniejszenie eGFR, schyłkową chorobę nerek, zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych. Różnica pomiędzy grupami była spowodowana zmniejszeniem liczby zdarzeń dotyczących składowej nerkowej; trwałym zmniejszeniem eGFR, schyłkową chorobą nerek i zgonem z przyczyn nerkowych (Rycina 2).

Współczynnik ryzyka dotyczący czasu do wystąpienia nefropatii (trwałym zmniejszeniem eGFR, schyłkową chorobą nerek i zgonem z przyczyn nerkowych) wyniósł 0,53 (95% CI 0,43; 0,66) dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo.

Dodatkowo, dapagliflozyna zmniejszyła częstość występowania nowych przypadków utrzymującej się albuminurii (współczynnik ryzyka 0,79 [95% CI 0,72; 0,87] oraz prowadziła do zwiększenia regresji makroalbuminurii (współczynnik ryzyka 1,82 [95% CI 1,51; 2,20] w porównaniu z placebo.

Dzieci
Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączenia wyników badań dotyczących stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 przeprowadzonych w jednej lub kilku

podgrupach dzieci (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania leku u dzieci).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Dapagliflozyna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie (C_{max}) dapagliflozyny osiągane jest zwykle w ciągu 2 godzin po podaniu na czczo.
Geometryczne średnie wartości C_{max} i AUC_{τ} dapagliflozyny w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek 10 mg raz na dobę wynosiły odpowiednio 158 ng/ml i 628 ng h/ml. Całkowita biodostępność po doustnym zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg wynosi 78%. Zastosowanie dapagliflozyny wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem powoduje zmniejszenie wartości C_{max} o 50% i wydłużenie T_{max} o około 1 godzinę, ale nie zmienia wartości AUC w porównaniu z wynikami otrzymanymi po zastosowaniu leku na czczo. Zmiany te nie są rozważane jako klinicznie znaczące. Dlatego też, produkt leczniczy Forxiga może być stosowany zarówno w trakcie jak i między posiłkami.

Dystrybucja
Dapagliflozyna w około 91% wiąże się z białkami osocza. Wiązanie się dapagliflozyzny z białkiem nie jest zaburzane przez różne współistniejące schorzenia (np. niewydolność nerek lub wątroby). Średnia objętość dystrybucji dapagliflozyny w stanie stacjonarnym wynosi 118 litrów.

Metabolizm
Dapagliflozyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do uzyskania dapagliflozyny 3-O-glukuronidu, który jest nieaktywnym metabolitem. Dapagliflozyny 3-O-glukuronid lub inne metabolity nie biorą udziału w obniżaniu stężenia glukozy. Formowanie dapagliflozyny 3-O-glukuronidu odbywa się za pomocą UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie dla drogi wydalania.

Eliminacja
Średni końcowy okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) dla dapagliflozyny wynosił 12,9 godziny po pojedynczym podaniu dawki 10 mg zdrowym ochotnikom. Średni całkowity klirens układowy dapagliflozyny po podaniu dożylnym wynosił 207 ml/min. Dapagliflozyna i powiązane metabolity są głównie wydalane z moczem z mniej niż 2% dapagliflozyny w postaci niezmienionej. Po podaniu 50 mg dapagliflozyny znakowanej radioaktywnym węglem ^{14}C, odzyskano 96%, 75% w moczu a 21% w kale. W kale, około 15% dawki zostało wydalone w postaci substancji niezmienionej.

Liniowość
Ekspozycja dapagliflozyny rośnie proporcjonalnie do zwiększania jej dawki w zakresie od 0,1 do 500 mg, a jej farmakokinetyka pozostaje bez zmian po powtórnym zastosowaniu dobowych dawek do 24 tygodni.

Specjalne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności nerek
Średnia ekspozycja układowa dapagliflozyny w stanie stacjonarnym (20 mg raz na dobę przez 7 dni) u ochotników z cukrzycą typu 2 i łagodną, umiarkowaną lub ostrą niewydolnością nerek była o 32%, 60% i 87% większa niż w przypadku osób z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek. W stanie stacjonarnym, dobowe wydalanie glukozy z moczem było wysoce zależne od czynności nerek, a wydalanie glukozy z moczem u pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtowało się następująco: 85 g/dobę u ochotników z prawidłową czynnością nerek, 52 g/dobę w przypadku łagodnej niewydolności nerek, 18 g/dobę u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek i 11 g/dobę w przypadku ciężkiej niewydolności nerek. Nie jest znany wpływ hemodializy na ekspozycję dapagliflozyny.

Zaburzenia czynności wątroby
U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi (klasa A i B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości C_{max} i AUC były odpowiednio o 12% i 36% większe niż u ochotników z grupy kontrolnej. Różnice te nie są rozważane jako klinicznie znaczące. U pacjentów z ciężką

niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) średnie wartości C_{max} i AUC były większe o 40% i 67% od wartości obserwowanych w grupie kontrolnej.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie stwierdzano klinicznie znaczącego zwiększenia ekspozycji biorąc pod uwagę tylko wiek u ochotników do 70 lat. Jednakże, należy oczekiwać zwiększonej ekspozycji ze względu na pogorszoną czynność nerek związaną z wiekiem. Brak jest wystarczających danych, aby określić stopień ekspozycji na działanie leku u pacjentów powyżej 70 lat.

Dzieci
Nie prowadzono badań dotyczących farmakokinetyki u dzieci.

Płeć
Średnia wartość AUC_{ss} dapagliflozyny u kobiet jest o około 22% większa niż u mężczyzn.

Rasa
Brak jest klinicznie znaczących różnic w ekspozycji układowej pomiędzy rasą białą, czarną lub azjatycką.

Masa ciała
Ekspozycja dapagliflozyny zmniejsza się podczas zwiększania masy ciała. W konsekwencji, u pacjentów z mniejszą masą ciała występuje zwiększona ekspozycja, a u pacjentów o większej masie ciała ta ekspozycja jest mniejsza. Jednakże, wspomniane różnice w ekspozycji nie są rozważane jako klinicznie znaczące.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologii, toksyczności po zastosowaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podczas dwuletnich badań nad rakotwórczością, nie stwierdzono aby dapagliflozyna, w dawkach stosowanych w tych badaniach, powodowała powstawanie guzów u myszy czy szczurów.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój
Bezpośrednie podanie dapagliflozyny właśnie odstawionym od matki, młodocianym szczurom oraz pośrednia ekspozycja w późnej fazie ciąży (okres odpowiadający 2 i 3 trymestrowi ciąży u ludzi, czas dojrzewania nerek) i podczas karmienia piersią wiąże się ze zwiększoną częstością występowania i (lub) nasileniem rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych u potomstwa.

W badaniu toksyczności u młodych, w którym dapagliflozynę podawano bezpośrednio młodym szczurom w 21 do 90 doby po urodzeniu, obserwowano przypadki rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych po zastosowaniu wszystkich dawek; ekspozycja u młodocianych przy najmniejszej zastosowanej dawce była 15-krotnie większa niż przy maksymalnej dawce zalecanej u ludzi. Zjawiska te związane były z zależnym od dawki zwiększeniem masy nerek i makroskopowym rozrostem nerek obserwowanym po zastosowaniu wszystkich dawek. Rozszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych obserwowane u młodocianych zwierząt nie uległy w pełni odwróceniu w ciągu około 1 miesiąca okresu zdrowienia.

W oddzielnym badaniu dotyczącym rozwoju przed i poporodowego, szczury matki otrzymywały lek od 6 dnia ciąży do 21 dnia po porodzie, a młode osobniki były pośrednio narażone na działanie leku *in utero* i podczas karmienia. (Prowadzono dodatkowe badania, aby ocenić ekspozycję dapagliflozyny w mleku i u szczeniąt.) Zwiększoną częstość występowania lub nasilenie rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych obserwowano u dorosłego potomstwa leczonych matek, ale tylko przy zastosowaniu największych badanych dawek (ekspozycje dapagliflozyny u matki i młodocianego osobnika były odpowiednio 1415-krotnością i 137-krotnością wartości obserwowanych u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Dodatkowa toksyczność rozwojowa związana jest z zależną od dawki redukcją masy ciała młodocianych i obserwowana jest jedynie po zastosowaniu

dawek ≥ 15 mg/kg/dzień (związane z ekspozycją u młodocianych będącą ≥ 29-krotnością wartości u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Toksyczność macierzyńska była widoczna tylko przy zastosowaniu najwyższych badanych dawek i ograniczona do przemijającego zmniejszenia masy ciała i konsumpcji pożywienia. Dawka, która nie powoduje uszkodzenia (NOAEL) dla toksyczności rozwojowej, najmniejsza badana dawka, związana jest z wielokrotną macierzyńską ekspozycją układową, która w przybliżeniu jest 19-krotnością wartości występującej u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki.

W dodatkowych badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików, dapagliflozynę podawano w odstępach zbieżnych z podstawowymi okresami organogenezy u każdego z gatunków. U królików nie obserwowano toksyczności macierzyńskiej ani rozwojowej po zastosowania żadnej badanej dawki; największej badanej dawce towarzyszyła wielokrotna ekspozycja układowa wynosząca 1191-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. U szczurów, dapagliflozyna nie wykazywała działania letalnego na zarodek jak i teratogennego przy ekspozycji do 1441-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:
Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)
Laktoza
Krospowidon (E1202)
Krzemu dwutlenek (E551)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Alu/Alu.
Opakowanie zawierające 14, 28 i 98 tabletek powlekanych w blistrze z oznakowanymi dniami tygodnia, bez perforacji.
Opakowanie zawierające 30 x 1 lub 90 x 1 tabletek powlekanych w blistrze perforowanym, jednostkowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/795/006 14 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/007 28 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/008 98 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/009 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych
EU/1/12/795/010 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopad 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpień 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Niemcy

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Wielka Brytania

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Forxiga 5 mg:
Cukrzyca typu 1: Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu leczniczego, punkt 4.2).
Cukrzyca typu 2: Produkt leczniczy wydawany na receptę

Forxiga 10 mg:
Cukrzyca typu 2: Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan Zarządzania Ryzykiem**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka
Przed wprowadzeniem nowego wskazania do stosowania dapagliflozyny u dorosłych w leczeniu niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 1 jako dodatku do insuliny u pacjentów z BMI ≥ 27 kg / m2, gdy sama insulina nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii pomimo optymalnej insulinoterapii, w każdym Państwie Członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi uzgodnić z Narodowym Organem Kompetentnym treść i format materiałów edukacyjnych, w tym środków komunikacji, sposobów dystrybucji i wszelkich innych aspektów programu.

Materiały edukacyjne mają na celu dostarczenie wytycznych dotyczących zarządzania ryzykiem cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis, DKA) u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym Państwie Członkowskim, w którym dapagliflozyna jest wprowadzana do obrotu we wskazaniu do stosowania w cukrzycy typu 1, wszyscy pracownicy służby zdrowia oraz pacjenci / opiekunowie, którzy będą przepisywać, wydawać lub stosować produkt, mają dostęp do:
- Przewodnika dla Profesjonalnych Pracowników Opieki Zdrowotnej zawierającego listę kontrolną dla osoby uprawnionej do wydania recepty
- Poradnika pacjenta / opiekuna
- Karty ostrzeżeń dla pacjenta

Przewodnik dla Profesjolanych Pracowników Opieki Zdrowotnej, w tym lista kontrolna dla lekarza przepisującego lek, powinien zawierać następujące kluczowe elementy:
- Dapagliflozyna nie jest substytutem insuliny (i nie zmienia wrażliwości na insulinę).
- Ryzyko wystąpienia DKA zwiększa się w przypadku leczenia dapagliflozyną.
- W przypadku leczenia dapagliflozyną stężenie glukozy nie będzie odpowiednio odzwierciedlało zapotrzebowania na insulinę, a DKA może wystąpić u pacjentów leczonych dapagliflozyną, nawet jeśli stężenie glukozy we krwi jest niższe niż 14 mmol / l (250 mg / dl). Dlatego monitorowanie glikemii musi być uzupełnione monitorowaniem stężenia ciał ketonowych.
- Pacjenci z euglikemicznym DKA mogą potrzebować glukozy jako dodatku do standardowego leczenia DKA, a leczenie dapagliflozyną należy przerwać, jeśli wystąpi DKA.
- Wytyczne dla lekarza dotyczące oceny, czy pacjent kwalifikuje się do przepisania dapagliflozyny, np. kryteria doboru pacjentów, w tym przestrzeganie leczenia insuliną i próg insuliny, beta-hydroksymaślan pacjenta (BHB) <0,6 mmol / l lub poziom ciał ketonowych w moczu <1+, BMI ≥ 27 kg / m2, brak czynników ryzyka DKA.
- Wytyczne dla lekarza dotyczące oceny, czy pacjent jest przygotowany i zaangażowany do wykonywania testów ketonowych przed leczeniem i w trakcie leczenia.
- Podsumowanie zaleceń dla pacjentów, w szczególności dotyczących pomiaru stężenia ciał ketonowych we krwi i zarządzania dniami chorobowymi.
- W przypadku użytkowników pomp: przepisanie dapagliflozyny tylko pacjentom doświadczonym w używaniu pompy, znających sposób postępowania podczas przerw w dostarczaniu insuliny przez pompę w przypadku jej awarii.
- Doradztwo w zakresie monitorowania poziomu ketonów przez pacjenta i ocenę jego przestrzegania z jednoczesnym ustaleniem bazowego poziom ketonów od 1 do 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia oraz zapewnienie, że pacjent:
    - Otrzymał informacje/ szkolenie w zakresie testowania poziomu ciał ketonowych i interpretacji / działania na podstawie otrzymanych wyników.
    - Jest chętny / zdolny do wykonania testów poziomu ciał ketonowych zgodnie z zaleceniami
    - Jest odpowiednio poinformowany o zarządzaniu dniami chorobowymi

- Zapewnienie, że pacjent, przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną otrzymuje optymalną insulinoterapię
- Leczenie dapagliflozyną należy tymczasowo przerwać przed zabiegami chirurgicznymi lub w przypadku hospitalizacji z powodu ostrej, ciężkiej choroby.
- Jeśli dodanie do terapii dapagliflozyny prowadzi do znacznego zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę, należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w celu uniknięcia wysokiego ryzyka wystąpienia DKA.

Przewodnik dla pacjenta / opiekuna powinien zawierać następujące kluczowe elementy:
- Dapagliflozyna nie jest substytutem insuliny
- DKA może wystąpić u pacjentów leczonych dapagliflozyną, nawet jeśli poziom glukozy we krwi jest poniżej 14 mmol / l (250 mg / dl), tj. wyjaśnienie pojęcia euglycemicznej DKA
- Objawy podmiotowe i przedmiotowe DKA - jeśli nie jest odpowiednio leczona, DKA może być ciężka i prowadzić do zgonu.
- Jak mierzyć poziom ciał ketonowych, jak interpretować wyniki i co zrobić w przypadku hiperketoanemii / DKA (natychmiast skontaktować się z pracownikiem służby zdrowia, jeśli stężenie BHB > 0,6 mmol /l i występują objawy lub jeśli stężenie BHB > 1,5 mmol / l z objawami lub bez)
- Zmniejszenie dawki insuliny podczas leczenia powinno być wykonywane tylko wtedy, gdy jest to konieczne aby zapobiec hipoglikemii i z zachowaniem ostrożności, aby uniknąć ketozy i DKA
- Nie należy wprowadzać ograniczenia kalorycznego ani ograniczenia podaży węglowodanów podczas leczenia

Karta ostrzeżeń dla pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe elementy:
- Karta ostrzeżeń dla pacjenta powinna zostać przedstawiona każdemu pracownikowi służby zdrowia, z którym konsultuje się pacjent
- DKA może wystąpić u pacjentów leczonych dapagliflozyną, nawet jeśli stężenie glukozy we krwi jest niższe niż 14 mmol / l (250 mg / dl)
- Objawy podmiotowe i przedmiotowe DKA.
- Pacjenci z euglikemicznym DKA powinni otrzymywać glukozę, insulinę i płyny dla DKA; należy przerwać podawanie dapagliflozyny
- Należy tymczasowo przerwać stosowanie dapagliflozyny przed zabiegami chirurgicznymi lub hospitalizacją z powodu ostrej, ciężkiej choroby.
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego dapagliflozynę i "Nazwisko pacjenta".

Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu
Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	**Termin**
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. PASS): W celu oszacowania częstości występowania DKA u pacjentów z cukrzycą typu 1 stosujących dapagliflozynę po implementacji dodatkowych działań minimalizacji ryzyka w Europie, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedstawić wyniki obserwacyjnego badania kohortowego z wykorzystaniem istniejących źródeł danych w krajach europejskich, w których dapagliflozyna zostanie wprowadzona do obrotu w leczeniu cukrzycy typu 1.	31/12/2026

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO 5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 5 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 x 1 tabletek powlekanych
90 x 1 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/795/001 14 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/002 28 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/003 98 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/004 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych
EU/1/12/795/005 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

forxiga 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE 10 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 10 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 10 mg dapagliflozyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 x 1 tabletek powlekanych
90 x 1 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB i DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/795/006 14 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/007 28 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/008 98 tabletek powlekanych
EU/1/12/795/009 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych
EU/1/12/795/010 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

forxiga 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PERFOROWANY 5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 5 mg tabletki
dapagliflozyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PERFOROWANY 10 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 10 mg tabletki
dapagliflozyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER, z oznakowanymi dniami tygodnia, BEZ PERFORACJI 5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 5 mg tabletki
dapagliflozyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek Wtorek Środa Czwartek Piątek Sobota Niedziela

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER, z oznakowanymi dniami tygodnia BEZ PERFORACJI 10 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 10 mg tabletki
dapagliflozyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek Wtorek Środa Czwartek Piątek Sobota Niedziela

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Forxiga, 5 mg, tabletki powlekane
dapagliflozyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Forxiga i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Forxiga
3. Jak przyjmować lek Forxiga
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Forxiga
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Forxiga i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Forxiga
Lek Forxiga zawiera substancję czynną, dapagliflozynę. Należy do grupy leków nazywanych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.
- Są to leki stosowane doustnie w cukrzycy.
- Ich działanie polega na zmniejszeniu stężenia cukru (glukozy) we krwi.

Lek Forxiga jest stosowany u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych).

W jakim celu stosuje się lek Forxiga
Lek Forxiga jest stosowany w leczeniu cukrzycy zwanej:
- cukrzycą typu 1 – w której organizm prawie nie wytwarza insuliny. Forxiga powinna być stosowana tylko u pacjentów z cukrzycą typu 1 mających nadwagę lub otyłość.
- cukrzycą typu 2 – w której organizm nie wytwarza odpowiedniej ilości insuliny lub nie reaguje na wytworzoną insulinę

W obu typach cukrzycy prowadzi to do znacznego zwiększenia stężenia cukru we krwi. Lek Forxiga powoduje, że nadmiar cukru jest wydalany z organizmu wraz z moczem. Jeśli u pacjenta występuje cukrzyca typu 2, lek może również pomóc w zapobieganiu chorobom serca.

Lek Forxiga a inne leki przeciwcukrzycowe
Cukrzyca typu 1:
- Lek Forxiga jest stosowany, gdy cukrzyca typu 1 nie może być kontrolowana samą insuliną.
- Lek Forxiga jest stosowany razem z insuliną.

Cukrzyca typu 2:
- Lek Forxiga jest stosowany, kiedy nie można uzyskać właściwej kontroli cukrzycy typu 2 po zastosowaniu diety i wysiłku fizycznego.
- Lekarz może zalecić stosowanie leku Forxiga:

- samego, jeśli pacjent nie toleruje metforminy.
- z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Istotne jest kontynuowanie diety i wysiłku fizycznego zaleconych przez lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Forxiga

Kiedy nie stosować leku Forxiga
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na dapagliflozynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem:
- Jeśli u pacjenta wystąpią nudności lub wymioty, ból brzucha, silne pragnienie, szybkie i głębokie oddechy, splątanie, niezwykła senność lub zmęczenie, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu bądź szybka utrata masy ciała.
- Wyżej wymienione objawy mogą świadczyć o „cukrzycowej kwasicy ketonowej" –ciężkim, czasami zagrażającym życiu powikłaniu cukrzycy wynikającym ze zwiększonego stężenia „ciał ketonowych" w moczu lub krwi, co stwierdza się w badaniach.
- Ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej może zwiększać się w razie długotrwałego postu, nadmiernego spożycia alkoholu, odwodnienia, nagłego zmniejszenia dawki insuliny, lub zwiększonego zapotrzebowania na insulinę z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ciężkiej choroby.
- Podczas leczenia lekiem Forxiga cukrzycowa kwasica ketonowa może wystąpić nawet wówczas, gdy stężenie cukru we krwi jest prawidłowe.
- Ryzyko wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej jest różne w dwóch typach cukrzycy:
  - w cukrzycy typu 2 jest to rzadkie.
  - w cukrzycy typu 1 ryzyko jest większe – dzieje się tak, ponieważ organizm prawie nie wytwarza insuliny, a cukrzycowa kwasica ketonowa może wystąpić w przypadku nagłego spadku dawki insuliny (na przykład na skutek pominięcia dawki insuliny lub problemów z wstrzykiwaczem lub pompą insulinową).

Jeśli pacjent choruje na cukrzycę typu 1:
- Należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym o ryzyku cukrzycowej kwasicy ketonowej przed rozpoczęciem przyjmowania leku Forxiga.
- Lekarz prowadzący powie pacjentowi, kiedy należy zmierzyć stężenie związków ketonowych we krwi i co należy zrobić gdy dojdzie do zwiększenia ich stężenia:
  - W przypadku stężenia ciał ketonowych we krwi w zakresie od 0,6 do 1,5 mmol/l (lub zawartości ciał ketonowych w moczu oznaczonej +) może być konieczne przyjęcie dodatkowej insuliny, wypicie wody, a jeśli stężenie glukozy we krwi będzie prawidłowe lub obniżone – spożycie węglowodanów. Należy ponownie zmierzyć stężenie ciał ketonowych 2 godziny później. Należy niezwłocznie zasięgnąć porady medycznej i przerwać stosowanie dapagliflozyny, jeśli stężenia utrzymują się na tym samym poziomie i nadal będą występować objawy.
  - W przypadku oznaczonego stężenia ciał ketonowych we krwi w zakresie od 1,5 do 3,0 mmol/l (lub zawartości ciał ketonowych w moczu oznaczonej ++) u pacjenta może się rozwijać cukrzycowa kwasica ketonowa – należy wówczas natychmiast skonsultować się z lekarzem i przerwać przyjmowanie leku Forxiga. Może być konieczne przyjęcie dodatkowej insuliny, wypicie wody, a jeśli stężenie glukozy we krwi będzie prawidłowe lub obniżone – spożycie węglowodanów. Należy ponownie zmierzyć stężenie ciał ketonowych 2 godziny później.
  - W przypadku oznaczonego stężenia ciał ketonowych we krwi powyżej 3,0 mmol/l (lub zawartości ciał ketonowych w moczu oznaczonej +++) u pacjenta prawdopodobnie rozwinęła się cukrzycowa kwasica ketonowa – należy wówczas bezzwłocznie udać się na

szpitalny oddział ratunkowy i przerwać przyjmowanie leku Forxiga. może być konieczne przyjęcie dodatkowej insuliny, wypicie wody, a jeśli stężenie glukozy we krwi będzie prawidłowe lub obniżone – spożycie węglowodanów.

W razie podejrzenia, że u pacjenta rozwinęła się cukrzycowa kwasica ketonowa, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala i nie przyjmować tego leku.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Forxiga należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta występują choroby nerek – lekarz może zalecić stosowanie innego leku.
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby.
- jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie tętnicze (leki przeciwnadciśnieniowe) i ma niskie ciśnienie tętnicze w wywiadzie (hipotensja). Więcej informacji podano poniżej, w akapicie „Inne leki i Forxiga".
- jeśli pacjent ma bardzo duże stężenia cukru we krwi, przez co jest odwodniony (utrata zbyt dużej ilości płynów). Możliwe objawy nadmiernej utraty płynów wymienione są na początku punktu 4. Przed rozpoczęciem stosowania leku należy poinformować lekarza, jeśli wystąpił którykolwiek z wymienionych objawów.
- jeśli u pacjenta występują nudności, wymioty lub gorączka lub jeśli pacjent nie jest zdolny do jedzenia lub picia. Może to powodować odwodnienie. Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Forxiga do chwili poprawy stanu pacjenta, aby zapobiec odwodnieniu.
- jeśli u pacjenta często występują zakażenia układu moczowego.

W przypadku wszystkich chorych na cukrzycę ważne jest regularne kontrolowanie stanu stóp oraz przestrzeganie wszelkich zaleceń dotyczących pielęgnacji stóp udzielanych przez lekarza.

Jeśli którekolwiek z ostrzeżeń dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest pewien), należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Forxiga.

Jeśli u pacjenta wystąpi zespół takich objawów, jak ból, wrażliwość na dotyk, zaczerwienienie lub obrzęk zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem, z jednoczesną gorączką lub ogólnie złym samopoczuciem, należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Mogą to być objawy rzadkiego, ale ciężkiego lub nawet zagrażającego życiu zakażenia, zwanego martwiczym zapaleniem powięzi krocza lub zgorzelą Fourniera, prowadzącego do uszkodzenia tkanki podskórnej. Konieczne jest niezwłoczne rozpoczęcie leczenia zgorzeli Fourniera.

Kontrola czynności nerek

Należy skontrolować pracę nerek przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia lekiem Forxiga.

Glukoza w moczu

Ze względu na mechanizm działania leku Forxiga, badania laboratoryjne mogą wykazać obecność cukru (glukozy) w moczu.

Dzieci i młodzież

Lek Forxiga nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ponieważ nie prowadzono badań w tej grupie wiekowej.

Inne leki i Forxiga

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi:

- jeśli pacjent stosuje leki pomagające usunąć wodę z organizmu (diuretyki). Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Forxiga. Możliwe objawy nadmiernej utraty płynów wymienione są na początku punktu 4.
- jeśli pacjent choruje na cukrzycę typu 2 i przyjmuje inne leki zmniejszające stężenie cukru we krwi, takie jak insulina lub pochodna sulfonylomocznika. Lekarz może zalecić zmniejszenie dawek innych leków, aby zapobiec wystąpieniu zbyt małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii).

Jeśli pacjent przyjmuje lek Forxiga z powodu cukrzycy typu 1, ważne jest nieprzerywanie stosowania insuliny.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży, planuje ciążę lub karmi piersią, przed zastosowaniem leku Forxiga należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, powinna przerwać stosowanie leku Forxiga, ponieważ nie zaleca się jego stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Należy skonsultować się z lekarzem, aby ustalić najlepszy sposób kontroli glikemii podczas ciąży.

Jeśli pacjentka karmi lub chciałaby karmić piersią, powinna o tym powiedzieć lekarzowi, zanim zacznie przyjmować lek Forxiga. Nie należy stosować leku Forxiga podczas karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka karmiących matek.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Forxiga nie ma wpływu lub wpływ ten jest nieznaczny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Stosowanie tego leku wraz z innymi lekami, takimi jak pochodna sulfonylomocznika lub insulina, może spowodować nadmierne zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia), objawiające się drżeniem mięśni, nadmierną potliwością i zaburzeniami widzenia, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli po przyjęciu leku Forxiga pacjent czuje się oszołomiony lub ma zawroty głowy.

Lek Forxiga zawiera laktozę
Lek Forxiga zawiera laktozę (cukier zawarty w mleku). Jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem leku.

3. Jak stosować lek Forxiga

Lek Forxiga należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Jaką ilość leku stosować
Jeśli pacjent przyjmuje lek Forxiga z powodu cukrzycy typu 2:
- Zalecana dawka to jedna 10 mg tabletka raz na dobę.
- Lekarz może zalecić rozpoczęcie leczenia od dawki 5 mg, jeśli u pacjenta występują choroby wątroby.
- Lekarz przepisze dawkę właściwą dla pacjenta.

Jeśli pacjent przyjmuje lek Forxiga z powodu cukrzycy typu 1:
- Zalecana dawka to jedna 5 mg tabletka raz na dobę.

Stosowanie leku
- Tabletkę należy połknąć w całości popijając połową szklanki wody.
- Tabletki można zażywać w trakcie i między posiłkami.
- Tabletkę można zażywać o każdej porze dnia. Jednak należy postarać się zażywać ją o tej samej porze każdego dnia. To pomoże pamiętać o jej zastosowaniu.

Lekarz może zalecić stosowanie leku Forxiga wraz z innymi lekami, aby zmniejszyć stężenie cukru we krwi. Należy pamiętać, aby stosować te leki zgodnie z zaleceniami lekarza. Pomoże to uzyskać najlepsze wyniki leczenia.

Dieta i ćwiczenia fizyczne mogą pomóc organizmowi pacjenta lepiej wykorzystać cukier zawarty we krwi. Ważne jest, by przestrzegać wszelkich diet i programu ćwiczeń fizycznych zaleconych przez lekarza prowadzącego podczas przyjmowania leku Forxiga.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Forxiga
W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Forxiga, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub udać do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie przyjęcia leku Forxiga
Sposób postępowania w przypadku pominięcia dawki, w zależności od czasu, który pozostał do przyjęcia następnej dawki.
- Jeśli do zastosowania następnej dawki pozostało 12 godzin i więcej, należy zastosować lek Forxiga, jak tylko pacjent sobie o tym przypomni. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Jeśli do zastosowania następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, należy pominąć zapomnianą dawkę. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Forxiga
Nie należy przerywać stosowania leku Forxiga bez porozumienia z lekarzem. Stężenie cukru we krwi może się zwiększyć po odstawieniu leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- **obrzęk naczynioruchowy**, obserwowany bardzo rzadko (może wystąpić z częstością do 1 na 10 000 osób).

Objawy obrzęku naczynioruchowego:
- obrzęk twarzy, języka lub gardła
- trudności z połykaniem
- pokrzywka i utrudnione oddychanie

- **cukrzycowa kwasica ketonowa** - jest ona częsta u pacjentów z cukrzycą typu 1 (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób) i rzadka u pacjentów z cukrzycą typu 2 (może wystąpić u 1 na 1000 osób).

Objawy kwasicy ketonowej (patrz także punkt 2 Ostrzeżenia i środki ostrożności):
- zwiększone stężenie „ciał ketonowych" w moczu lub we krwi
- nudności lub wymioty
- ból brzucha
- silne pragnienie
- szybkie i głębokie oddechy
- splątanie
- nietypowa senność lub zmęczenie
- słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu.
- szybka utrata masy ciała

Może ona wystąpić niezależnie od stężenia cukru we krwi. Lekarz może zdecydować o wstrzymaniu lub zaprzestaniu stosowania leku Forxiga.

- **martwicze zapalenie powięzi krocza** lub inaczej zgorzel Fourniera, ciężkie zakażenie tkanek miękkich zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem.

Należy przerwać stosowanie leku Forxiga i natychmiast skonsultować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych ciężkich objawów niepożądanych:

- **utrata zbyt dużej ilości płynów z organizmu** (odwodnienie), co zdarza się niezbyt często (może wystąpić z częstością do 1 na 100 osób).

Objawy zbytniej utraty płynów z organizmu to:
- suchość lub lepkość w ustach, uczucie nadmiernego pragnienia
- uczucie senności lub zmęczenia
- wydalanie małej ilości moczu lub niewydalanie moczu
- przyspieszony rytm serca.

- **zakażenia układu moczowego**, co zdarza się często (może wystąpić z częstością do 1 na 10 osób).

Objawy ostrego zakażenia układu moczowego:
- gorączka i (lub) dreszcze
- uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- ból pleców lub boku.

Niezbyt często u pacjenta może pojawić się krew w moczu, należy wówczas niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia) – podczas stosowania tego leku z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną

Objawy małego stężenia cukru we krwi:
- drżenia, pocenie, uczucie niepokoju, przyspieszony rytm serca
- uczucie głodu, ból głowy, zaburzenia widzenia
- zmiany nastroju lub uczucie splątania.

Lekarz poinformuje jak należy leczyć za małe stężenie cukru we krwi i jak postępować, jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów niepożądanych.

Inne działanie niepożądane podczas stosowania leku Forxiga:
Często
- zakażenia (pleśniawki) penisa lub pochwy (np. podrażnienie, świąd, nietypowa wydzielina lub przykry zapach)
- ból pleców
- nadmierne wydalanie moczu lub potrzeba częstszego oddawania moczu
- zmiany stężenia cholesterolu lub tłuszczu we krwi (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych)
- zwiększenie ilości czerwonych krwinek (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych)
- obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych) na początku leczenia
- zawroty głowy
- wysypka

Niezbyt często
- pragnienie
- zaparcia
- wstawanie w nocy, aby oddać mocz
- suchość w ustach
- zmniejszenie masy ciała

- zwiększenie stężenia kreatyniny (stwierdzone w laboratoryjnych badaniach krwi) na początku leczenia
- zwiększenie stężenia mocznika (stwierdzone w laboratoryjnych testach krwi)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Forxiga

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub kartoniku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Forxiga
- Substancją czynną leku jest dapagliflozyna.
  Jedna tabletka powlekana Forxiga 5 mg zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny.
- Inne składniki leku to
  - Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna (E460i), laktoza (patrz punkt 2 „Lek Forxiga zawiera laktozę", krospowidon (E1202), krzemu dwutlenek (E551), magnezu stearynian (E470b).
  - Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Forxiga i co zawiera opakowanie
Tabletki powlekane leku Forxiga 5 mg są żółte i okrągłe, o średnicy 0,7 cm. Z jednej strony są oznaczone „5", z drugiej strony „1427".

Lek Forxiga 5 mg jest dostępny w blistrach z folii aluminiowej w opakowaniach zawierających 14, 28 lub 98 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji, z oznakowanymi dniami tygodnia i 30x1 lub 90x1 tabletek powlekanych w blistrze perforowanym, jednostkowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca
Podmiot odpowiedzialny
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca
AstraZeneca GmbH

Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Niemcy

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Wielka Brytania

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

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

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

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

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

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

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

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

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji:
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Forxiga, 10 mg, tabletki powlekane
dapagliflozyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Forxiga i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Forxiga
3. Jak przyjmować lek Forxiga
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Forxiga
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Forxiga i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Forxiga
Lek Forxiga zawiera substancję czynną, dapagliflozynę. Należy do grupy leków nazywanych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.
- Są to leki stosowane doustnie w cukrzycy.
- Ich działanie polega na zmniejszeniu stężenia cukru (glukozy) we krwi.

Lek Forxiga jest stosowany u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych).

W jakim celu stosuje się lek Forxiga
Lek Forxiga jest stosowany w leczeniu cukrzycy zwanej cukrzycą typu 2 – w której organizm nie wytwarza odpowiedniej ilości insuliny lub nie reaguje na wytworzoną insulinę. Prowadzi to do znacznego zwiększenia stężenie cukru we krwi. Lek Forxiga powoduje, że nadmiar cukru jest wydalany z organizmu wraz z moczem. Lek może także pomóc w zapobieganiu chorobom serca.

Lek Forxiga a inne leki przeciwcukrzycowe
Lek Forxiga jest stosowany, kiedy nie można uzyskać właściwej kontroli cukrzycy typu 2 po zastosowaniu diety i wysiłku fizycznego.

Lekarz może zalecić stosowanie leku Forxiga:
- samego, jeśli pacjent nie toleruje metforminy.
- z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Istotne jest kontynuowanie diety i wysiłku fizycznego zaleconych przez lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Forxiga

Kiedy nie stosować leku Forxiga

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na dapagliflozynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem:
- Jeśli u pacjenta wystąpią nudności lub wymioty, ból brzucha, silne pragnienie, szybkie i głębokie oddechy, splątanie, niezwykła senność lub zmęczenie, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu bądź szybka utrata masy ciała.
- Wyżej wymienione objawy mogą świadczyć o „cukrzycowej kwasicy ketonowej" –ciężkim, czasami zagrażającym życiu powikłaniu cukrzycy wynikającym ze zwiększonego stężenia „ciał ketonowych" w moczu lub krwi, co stwierdza się w badaniach.
- Ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej może zwiększać się w razie długotrwałego postu, nadmiernego spożycia alkoholu, odwodnienia, nagłego zmniejszenia dawki insuliny, lub zwiększonego zapotrzebowania na insulinę z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ciężkiej choroby.
- Podczas leczenia lekiem Forxiga cukrzycowa kwasica ketonowa może wystąpić nawet wówczas, gdy stężenie cukru we krwi jest prawidłowe.

Jeśli pacjent podejrzewa, że występuje u niego cukrzycowa kwasica ketonowa, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub z najbliższym szpitalem i nie przyjmować tego leku.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Forxiga należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:
- jeśli pacjent ma „cukrzycę typu 1"- typ cukrzycy, który zazwyczaj dotyczy osób młodych, których ciało nie produkuje żadnej insuliny.
- jeśli u pacjenta występują choroby nerek – lekarz może zalecić stosowanie innego leku.
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby – lekarz może rozpocząć leczenie od mniejszej dawki.
- jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie tętnicze (leki przeciwnadciśnieniowe) i ma niskie ciśnienie tętnicze w wywiadzie (hipotensja). Więcej informacji podano poniżej, w akapicie „Inne leki i Forxiga".
- jeśli pacjent ma bardzo duże stężenia cukru we krwi, przez co jest odwodniony (utrata zbyt dużej ilości płynów). Możliwe objawy nadmiernej utraty płynów wymienione są na początku punktu 4. Przed rozpoczęciem stosowania leku należy poinformować lekarza, jeśli wystąpił którykolwiek z wymienionych objawów.
- jeśli u pacjenta występują nudności, wymioty lub gorączka lub jeśli pacjent nie jest zdolny do jedzenia lub picia. Może to powodować odwodnienie. Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Forxiga do chwili poprawy stanu pacjenta, aby zapobiec odwodnieniu.
- jeśli u pacjenta często występują zakażenia układu moczowego.

W przypadku wszystkich chorych na cukrzycę ważne jest regularne kontrolowanie stanu stóp oraz przestrzeganie wszelkich zaleceń dotyczących pielęgnacji stóp udzielanych przez lekarza.

Jeśli którekolwiek z ostrzeżeń dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest pewien), należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Forxiga.

Jeśli u pacjenta wystąpi zespół takich objawów, jak ból, wrażliwość na dotyk, zaczerwienienie lub obrzęk zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem, z jednoczesną gorączką lub ogólnie złym samopoczuciem, należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Mogą to być objawy rzadkiego, ale ciężkiego lub nawet zagrażającego życiu zakażenia, zwanego martwiczym zapaleniem powięzi krocza lub zgorzelą Fourniera, prowadzącego do uszkodzenia tkanki podskórnej. Konieczne jest niezwłoczne rozpoczęcie leczenia zgorzeli Fourniera.

Kontrola czynności nerek
Należy skontrolować pracę nerek przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia lekiem Forxiga.

Glukoza w moczu
Ze względu na mechanizm działania leku Forxiga, badania laboratoryjne mogą wykazać obecność cukru (glukozy) w moczu.

Dzieci i młodzież
Lek Forxiga nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ponieważ nie prowadzono badań w tej grupie wiekowej.

Inne leki i Forxiga
Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.
W szczególności należy powiedzieć lekarzowi:
- jeśli pacjent stosuje leki pomagające usunąć wodę z organizmu (diuretyki). Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Forxiga. Możliwe objawy nadmiernej utraty płynów wymienione są na początku punktu 4.
- jeśli pacjent choruje na cukrzycę typu 2 i przyjmuje inne leki zmniejszające stężenie cukru we krwi, takie jak insulina lub pochodna sulfonylomocznika. Lekarz może zalecić zmniejszenie dawek innych leków, aby zapobiec wystąpieniu zbyt małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii).

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży, planuje ciążę lub karmi piersią, przed zastosowaniem leku Forxiga należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, powinna przerwać stosowanie leku Forxiga, ponieważ nie zaleca się jego stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Należy skonsultować się z lekarzem, aby ustalić najlepszy sposób kontroli glikemii podczas ciąży.

Jeśli pacjentka karmi lub chciałaby karmić piersią, powinna o tym powiedzieć lekarzowi, zanim zacznie przyjmować lek Forxiga. Nie należy stosować leku Forxiga podczas karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka karmiących matek.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Forxiga nie ma wpływu lub wpływ ten jest nieznaczny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Stosowanie tego leku wraz z innymi lekami, takimi jak pochodna sulfonylomocznika lub insulina, może spowodować nadmierne zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia), objawiające się drżeniem mięśni, nadmierną potliwością i zaburzeniami widzenia, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli po przyjęciu leku Forxiga pacjent czuje się oszołomiony lub ma zawroty głowy.

Lek Forxiga zawiera laktozę
Lek Forxiga zawiera laktozę (cukier zawarty w mleku). Jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem leku.

3. Jak stosować lek Forxiga

Lek Forxiga należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Jaką ilość leku stosować
Jeśli pacjent przyjmuje lek Forxiga z powodu cukrzycy typu 2:
- Zalecana dawka to jedna 10 mg tabletka raz na dobę.

- Lekarz może zalecić rozpoczęcie leczenia od dawki 5 mg, jeśli u pacjenta występują choroby wątroby.
- Lekarz przepisze dawkę właściwą dla pacjenta.

Stosowanie leku
- Tabletkę należy połknąć w całości popijając połową szklanki wody.
- Tabletki można zażywać w trakcie i między posiłkami.
- Tabletkę można zażywać o każdej porze dnia. Jednak należy postarać się zażywać ją o tej samej porze każdego dnia. To pomoże pamiętać o jej zastosowaniu.

Lekarz może zalecić stosowanie leku Forxiga wraz z innymi lekami, aby zmniejszyć stężenie cukru we krwi. Należy pamiętać, aby stosować te leki zgodnie z zaleceniami lekarza. Pomoże to uzyskać najlepsze wyniki leczenia.

Dieta i ćwiczenia fizyczne mogą pomóc organizmowi pacjenta lepiej wykorzystać cukier zawarty we krwi. Ważne jest, by przestrzegać wszelkich diet i programu ćwiczeń fizycznych zaleconych przez lekarza prowadzącego podczas przyjmowania leku Forxiga.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Forxiga
W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Forxiga, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub udać do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie przyjęcia leku Forxiga
Sposób postępowania w przypadku pominięcia dawki, w zależności od czasu, który pozostał do przyjęcia następnej dawki.
- Jeśli do zastosowania następnej dawki pozostało 12 godzin i więcej, należy zastosować lek Forxiga, jak tylko pacjent sobie o tym przypomni. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Jeśli do zastosowania następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, należy pominąć zapomnianą dawkę. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Forxiga
Nie należy przerywać stosowania leku Forxiga bez porozumienia z lekarzem. Stężenie cukru we krwi może się zwiększyć po odstawieniu leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- **obrzęk naczynioruchowy**, obserwowany bardzo rzadko (może wystąpić z częstością do 1 na 10 000 osób).

Objawy obrzęku naczynioruchowego:
- obrzęk twarzy, języka lub gardła
- trudności z połykaniem
- pokrzywka i utrudnione oddychanie

- **cukrzycowa kwasica ketonowa** - jest ona rzadka u pacjentów z cukrzycą typu 2 (może wystąpić u 1 na 1000 osób).

Objawy kwasicy ketonowej (patrz także punkt 2 Ostrzeżenia i środki ostrożności):

- zwiększone stężenie „ciał ketonowych” w moczu lub we krwi
- nudności lub wymioty
- ból brzucha
- silne pragnienie
- szybkie i głębokie oddechy
- splątanie
- nietypowa senność lub zmęczenie
- słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu.
- szybka utrata masy ciała

Może ona wystąpić niezależnie od stężenia cukru we krwi. Lekarz może zdecydować o wstrzymaniu lub zaprzestaniu stosowania leku Forxiga.

- **martwicze zapalenie powięzi krocza** lub inaczej zgorzel Fourniera, ciężkie zakażenie tkanek miękkich zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem.

Należy przerwać stosowanie leku Forxiga i natychmiast skonsultować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych ciężkich objawów niepożądanych:

- **utrata zbyt dużej ilości płynów z organizmu** (odwodnienie), co zdarza się niezbyt często (może wystąpić z częstością do 1 na 100 osób).

Objawy zbytniej utraty płynów z organizmu to:
- suchość lub lepkość w ustach, uczucie nadmiernego pragnienia
- uczucie senności lub zmęczenia
- wydalanie małej ilości moczu lub niewydalanie moczu
- przyspieszony rytm serca.

- **zakażenia układu moczowego**, co zdarza się często (może wystąpić z częstością do 1 na 10 osób).

Objawy ostrego zakażenia układu moczowego:
- gorączka i (lub) dreszcze
- uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- ból pleców lub boku.

Niezbyt często u pacjenta może pojawić się krew w moczu, należy wówczas niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia) – podczas stosowania tego leku z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną

Objawy małego stężenia cukru we krwi:
- drżenia, pocenie, uczucie niepokoju, przyspieszony rytm serca
- uczucie głodu, ból głowy, zaburzenia widzenia
- zmiany nastroju lub uczucie splątania.

Lekarz poinformuje jak należy leczyć za małe stężenie cukru we krwi i jak postępować, jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów niepożądanych.

Inne działanie niepożądane podczas stosowania leku Forxiga:
Często
- zakażenia (pleśniawki) penisa lub pochwy (np. podrażnienie, świąd, nietypowa wydzielina lub przykry zapach)
- ból pleców
- nadmierne wydalanie moczu lub potrzeba częstszego oddawania moczu
- zmiany stężenia cholesterolu lub tłuszczu we krwi (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych)

- zwiększenie ilości czerwonych krwinek (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych)
- obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych) na początku leczenia
- zawroty głowy
- wysypka

Niezbyt często
- pragnienie
- zaparcia
- wstawanie w nocy, aby oddać mocz
- suchość w ustach
- zmniejszenie masy ciała
- zwiększenie stężenia kreatyniny (stwierdzone w laboratoryjnych badaniach krwi) na początku leczenia
- zwiększenie stężenia mocznika (stwierdzone w laboratoryjnych testach krwi)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Forxiga

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub kartoniku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Forxiga
- Substancją czynną leku jest dapagliflozyna.
  Jedna tabletka powlekana Forxiga 10 mg zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 10 mg dapagliflozyny.
- Inne składniki leku to
  - Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna (E460i), laktoza (patrz punkt 2 „Lek Forxiga zawiera laktozę", krospowidon (E1202), krzemu dwutlenek (E551), magnezu stearynian (E470b).
  - Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Forxiga i co zawiera opakowanie
Tabletki powlekane leku Forxiga 10 mg są żółte i romboidalne, o wymiarach 1,1 x 0,8 cm.
Z jednej strony są oznaczone „10", z drugiej strony „1428".

Lek Forxiga 10 mg jest dostępny w blistrach z folii aluminiowej w opakowaniach zawierających 14, 28 lub 98 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji, z oznakowanymi dniami tygodnia i 30x1 lub 90x1 tabletek powlekanych w blistrze perforowanym, jednostkowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca
Podmiot odpowiedzialny
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca
AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Niemcy

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Wielka Brytania

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

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

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

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

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

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

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

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

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji:
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu