

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Forxiga 5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat de 5 mg conține lactoză anhidră 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Diabet zaharat de tip 2

Forxiga este indicat la pacienții adulți pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta și programul de exerciții fizice

- în monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranței.
- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

Pentru rezultatele studiilor în funcție de asocierea cu alte tratamente, de efectele asupra controlului glicemic, de evenimentele cardiovasculare și de populația studiată, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

Diabet zaharat de tip 1

Forxiga este indicat la pacienții adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 insuficient controlat ca terapie adăugată la administrarea de insulină, la pacienții cu IMC ≥ 27 Kg/m², când insulina în monoterapie nu asigură un control glicemic corespunzător, în pofida terapiei optime cu insulină.

Insuficiență cardiacă

Forxiga este indicat pentru tratamentul pacienților adulți simptomatici cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de eiecție redusă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Diabet zaharat de tip 2

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi.

Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei (vezi pct 4.5 și 4.8).

Diabet zaharat de tip 1

Tratamentul cu Forxiga trebuie inițiat și supravegheat de un medic specialist care tratează pacienți cu diabet zaharat de tip 1.

Doza recomandată este de 5 mg o dată pe zi.

Dapagliflozin trebuie administrat doar ca tratament adjuvant la insulină.

Înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin

- Trebuie evaluați factorii de risc pentru cetoacidoza diabetică (CAD) (vezi pct 4.4).
- Trebuie asigurată o valoare normală a cetonelor. Dacă valoarea cetonelor este crescută (valoarea beta-hidroxibutirat mai mare de 0,6 mmol/l, sau un semn plus (+) pentru cetone în urină), tratamentul cu dapagliflozin nu trebuie inițiat până la normalizarea valorilor cetonelor (vezi pct 4.4).
- Trebuie ca pacientul să demonstreze că poate monitoriza valoarea cetonelor.
- Se recomandă ca pacienții să efectueze câteva analize pentru determinarea valorii inițiale a cetonelor cu una-două săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin, iar pacienții trebuie să se familiarizeze cu modul în care comportamentul lor și circumstanțele le pot afecta valorile cetonelor.
- Pacienții trebuie informați, în cadrul unei sesiuni speciale de educație, despre riscul de CAD, cum să recunoască factorii de risc asociați, semnele sau simptomele CAD, cum și când să monitorizeze valoarea cetonelor și ce măsuri să ia în cazul unor valori mari ale cetonelor (vezi pct. 4.4).
- Se recomandă corecția depleției volemice înainte de inițierea terapiei cu dapagliflozin la pacienții cu această afecțiune (vezi pct. 4.4).

Pentru a evita hipoglicemia, poate fi luată în considerare reducerea cu 20% a primei doze de insulină prandială în bolus la momentul administrării primei doze de dapagliflozin. Următoarele doze în bolus trebuie ajustate individual, în funcție de valoarea glicemiei. Nu se recomandă reducerea dozei de insulină bazală la inițierea tratamentului cu dapagliflozin. Ulterior, dozele de insulină bazală trebuie ajustate, în funcție de valoarea glicemiei. Când este nevoie, scăderea dozei de insulină trebuie efectuată cu prudență, pentru a evita cetoza și CAD.

Monitorizarea valorilor cetonelor în timpul tratamentului

În prima până la a doua săptămână de la inițierea tratamentului cu dapagliflozin, valoarea cetonelor trebuie monitorizată în mod periodic. Apoi frecvența testării valorilor cetonelor trebuie individualizată, în funcție de stilul de viață al pacientului și/sau factorii de risc (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie informați despre ce măsuri să ia dacă valoarea cetonelor este crescută. Măsurile recomandate sunt enumerate în Tabelul 1. Se preferă măsurarea valorii cetonelor din sânge, față de valoarea din urină.

Tabelul 1

Stadiul clinic	Valoarea cetonelor în sânge (beta-hidroxibutirat)	Valoarea cetonelor în urină	Măsuri
Cetonemie	0,6-1,5 mmol/l	Urme sau ușor crescută +	<p>Este necesar ca pacientul să își administreze doze suplimentare de insulină și să bea apă. Pacientul trebuie să își măsoare glicemia și să aibă în vedere consumul suplimentar de carbohidrați dacă valoarea glicemiei este în limite normale sau scăzută.</p> <p>Valoarea cetonelor trebuie măsurată din nou după 2 ore.</p> <p>Pacientul trebuie să solicite imediat consult medical și să oprească tratamentul cu dapagliflozin dacă valoarea crescută persistă și sunt prezente simptome.</p>
CDA iminentă	> 1,5-3,0 mmol/l	Moderat crescută ++	<p>Pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală și să oprească tratamentul cu dapagliflozin.</p> <p>Poate fi necesar ca pacientul să își administreze doze suplimentare de insulină și să bea apă. Pacientul trebuie să își măsoare glicemia și să aibă în vedere administrarea suplimentară de carbohidrați dacă valoarea glicemiei este normală sau scăzută.</p> <p>Valoarea cetonelor trebuie măsurată din nou după 2 ore.</p>
CDA probabilă	> 3,0 mmol/l	Crescută sau foarte crescută +++ / ++++	<p>Pacientul trebuie să se prezinte imediat la departamentul de urgență și să oprească tratamentul cu dapagliflozin.</p> <p>Poate fi necesar ca pacientul să își administreze doze suplimentare de insulină și să bea apă. Pacientul trebuie să își măsoare glicemia și să aibă în vedere administrarea suplimentară de carbohidrați dacă valoarea glicemiei este normală sau scăzută.</p>

Insuficiență cardiacă

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi.

În studiul DAPA-HF, dapagliflozin a fost administrat în asociere cu alte terapii pentru insuficiență cardiacă (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Tratamentul diabetului zaharat la pacienți cu insuficiență renală

Deoarece eficacitatea glicemică este dependentă de funcția renală, tratamentul cu Forxiga nu trebuie inițiat pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienți cu o rată a filtrării glomerulare [RFG] <60 ml/minut și trebuie întrerupt la pacienții cu valori ale RFG aflate persistent sub 45 ml/minut. (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei pe baza funcției renale.

Tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pe baza funcției renale (vezi pct. 4.4).

Experiența cu dapagliflozin în tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/minut) este limitată.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg în situațiile în care acest lucru este indicat (vezi pct. 4.1 din RCP corespunzător concentrației de 10 mg, pct. 4.4 și 5.2).

Pacienți cu diabet zaharat de tip 1

Forxiga 10 mg nu este recomandat în tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 (vezi pct 4.4).

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală

Tratamentul diabetului zaharat

Eficacitatea controlului glicemic al dapagliflozin este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții care au insuficiență renală moderată și probabil este absentă la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2). Din grupul subiecților cu insuficiență renală moderată (RFG < 60 ml/minut) o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin a avut reacții

adverse legate de creșterea concentrației plasmatice a creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian (PTH) și hipotensiune arterială, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

Pentru îmbunătățirea controlului glicemic în tratamentul diabetului zaharat, tratamentul cu Forxiga nu trebuie inițiat la pacienți cu o RFG < 60 ml/minut și trebuie întrerupt la pacienții cu valori ale RFG aflate persistent sub 45 ml/minut. Forxiga nu a fost studiat în insuficiența renală severă (RFG < 30 ml/minut) sau în stadiul terminal al bolii renale (BRTS).

Se recomandă monitorizarea funcției renale, după cum urmează:

- Înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2)
- Înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic
- În cazul unei funcții renale cu RFG < 60 ml/minut, de cel puțin 2-4 ori pe an.

Tratamentul insuficienței cardiace

Experiența cu dapagliflozin în tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut) este limitată.

La pacienții tratați cu dapagliflozin pentru insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 2, trebuie luate în considerare tratamente hipoglicemiante suplimentare dacă valorile RFG se mențin constant sub 45 ml/minut.

Insuficiență hepatică

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

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

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

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

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

Cetoacidoza diabetică

Inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD). Pacienții care pot avea risc mai mare de CAD includ pacienți cu rezervă scăzută de celule beta-pancreatice funcționale (de exemplu, pacienți cu diabet zaharat de tip 1, pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu nivel scăzut al peptidului C sau cu diabet latent autoimun al adulților (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienți cu afecțiuni care determină aport alimentar restricționat sau deshidratare severă, pacienți pentru care dozele de insulină sunt reduse și pacienți cu necesar crescut de insulină din cauza unor afecțiuni medicale acute, intervenții chirurgicale sau abuzului de alcool etilic.

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

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

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Se preferă măsurarea valorii cetonelor din sânge, față de valoarea din urină. Tratamentul cu dapagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

Diabet zaharat de tip 2

La pacienții tratați cu inhibitori SGLT2, inclusiv dapagliflozin, au fost raportate cazuri rare de CAD, inclusiv care au pus viața pacientului în pericol și cazuri letale. În unele cazuri, prezentarea a fost atipică, cu valori ale glicemiei doar moderat crescute, sub 14 mmol/l (250 mg/dl).

La pacienții cu suspiciune sau diagnostic de CAD, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Nu este recomandată reluarea tratamentului cu un inhibitor SGLT2 la pacienții care au prezentat CAD în timpul tratamentului cu un inhibitor SGLT2, cu excepția situației în care un alt factor precipitant clar este identificat și soluționat.

Diabet zaharat de tip 1

Dapagliflozin nu a fost studiat în tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. La acești pacienți nu se recomandă tratamentul cu dapagliflozin 10 mg.

În studiile cu dapagliflozin în diabetul zaharat de tip 1, pacienții au prezentat un număr mai mare de evenimente de tip CAD, comparativ cu grupul cu administrare de placebo (vezi pct. 4.8).

Înainte de inițierea dapagliflozin

Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie evaluați din punct de vedere al riscului de CAD. Dapagliflozin nu trebuie inițiat dacă pacienții au un risc mai mare de CAD, de exemplu:

- Pacienți cu necesar scăzut de insulină.
- Pacienți care nu utilizează doze optime de insulină sau care au avut recent probleme de non-complianță sau au comis greșeli repetate la administrarea insulinei și care au o probabilitate redusă de menținere a unei dozări adecvate a insulinei.
- Pacienți cu necesar crescut de insulină din cauza unor afecțiuni acute sau intervenții chirurgicale.
- Pacienți care insistă să mențină restricții calorice, restricții de carbohidrați sau dietă ketogenă sau care urmează tratament cronic cu doze de insulină mai mici decât necesarul (de exemplu, pentru a păstra o stare lipolitică).
- Pacienți cu antecedente recente sau repetate de CAD.
- Pacienți cu valori mari de cetone (valoare a beta-hidroxibutiratului mai mare de 0,6 mmol/l sau un semn plus (+) pentru cetone în urină). Dacă valoarea cetonelor este mare (valoare a beta-hidroxibutiratului de 0,6 mmol/l sau mai mare), tratamentul cu dapagliflozin nu trebuie inițiat până la normalizarea valorilor cetonelor (vezi pct. 4.2).
- Pacienți care nu pot sau nu doresc să își monitorizeze valoarea cetonelor.
- Pacienți cu consum excesiv de alcool sau care utilizează substanțe interzise.

Pacienții care utilizează o pompă de insulină au un risc mai mare de CAD și trebuie să aibă experiență cu utilizarea pompei, să cunoască strategii de recunoaștere a problemelor care apar frecvent atunci când se întrerupe furnizarea insulinei prin pompă (probleme cu zona de inserție, înfundarea tubului,

rezervor gol, etc) și utilizarea injecțiilor suplimentare de insulină cu pen sau seringă la nevoie în cazul insuficienței pompei. Pacienții trebuie să își măsoare valorile cetonelor la trei sau patru ore după schimbarea materialelor pompei. Pacienții care utilizează o pompă de insulină trebuie, de asemenea, să își verifice valoarea cetonelor în orice situație în care suspectează întreruperea furnizării de insulină, indiferent de valoarea glicemiei. Injecțiile cu insulină trebuie administrate în interval de 2 ore de la depistarea unei valori mari a glicemiei/cetonelor, care nu poate fi explicată și tratamentul cu dapagliflozin trebuie oprit.

- Pacienții trebuie informați despre riscul de CAD, subliniind faptul că poate să apară chiar și la valori ale glicemiei mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Pacientul trebuie informat cum să recunoască factorii de risc care pot predispuce la cetoacidoză (inclusiv cetoza de inaniție) și CAD și cum să recunoască semnele și simptomele CAD.
- Dapagliflozin trebuie administrat numai la pacienții care își pot monitoriza valoarea cetonelor și sunt instruiți asupra celui mai potrivit moment să facă acest lucru.
- Dapagliflozin trebuie administrat numai pacienților care au acces la materiale de testare a valorii cetonelor și acces imediat la un medic în cazul în care valoarea cetonelor în sânge sau urină este crescută.
- Pacienții trebuie instruiți referitor la măsurile pe care să le ia în cazul în care suspectează cetoză/CAD și când să oprească tratamentul cu dapagliflozin (vezi pct. 4.2).
- CAD trebuie tratată conform îngrijirii standard. Poate fi necesară administrarea suplimentară de carbohidrați, în plus față de hidratare și doze suplimentare de insulină rapidă (vezi Tabelul 1 la pct. 4.2).

La pacienții cu suspiciune sau diagnostic de CAD, tratamentul cu dapagliflozin trebuie oprit imediat.

Nu este recomandată reluarea tratamentului cu un inhibitor SGLT2 la pacienții care au prezentat CAD în timpul tratamentului cu un inhibitor SGLT2, cu excepția situației în care un alt factor precipitant clar este identificat și soluționat.

În timpul tratamentului cu dapagliflozin

- Tratamentul cu insulină trebuie optimizat în mod continuu.
- Atunci când este necesar, reducerea dozei de insulină trebuie efectuată cu prudență pentru a evita cetoza și CAD (vezi pct. 4.2.).
- În eventualitatea în care este necesară reducerea importantă a dozei de insulină, trebuie avută în vedere oprirea tratamentului cu dapagliflozin.

Monitorizarea cetonelor

Pacientul trebuie informat despre testarea valorilor cetonelor (în urină sau în sânge) în cazul în care apar semne sau simptome de cetoacidoză. Se preferă măsurarea valorii cetonelor din sânge, față de urină. Valoarea cetonelor trebuie monitorizată în mod periodic în prima până la a doua săptămână de la inițierea tratamentului cu dapagliflozin, ulterior frecvența testării valorii cetonelor trebuie individualizată în funcție de stilul de viață al pacientului și/sau factori de risc (vezi pct. 4.2). Valoarea cetonelor trebuie măsurată, de asemenea, în situațiile care pot predispuce la sau pot crește riscul pentru CAD.

Pacienții trebuie informați despre măsurile pe care să le ia în cazul în care valoarea cetonelor este crescută. Măsurile recomandate sunt enumerate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de fasceită necrozantă care afectează perineul (afecțiune cunoscută și ca gangrena Fournier) la pacienți de ambele sexe tratați cu inhibitori de SGLT2 (vezi pct. 4.8). Este un eveniment rar, însă grav, care poate pune în pericol viața și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. Trebuie să se țină cont de faptul că o infecție uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Forxiga și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Infecții ale tractului urinar

Excreția urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a tratamentului cu dapagliflozin trebuie luată în considerare atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de apariție a depleției volemice și sunt mai susceptibili de a fi tratați cu diuretice.

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

Insuficiență cardiacă

Experiența cu dapagliflozin administrat în insuficiența cardiacă clasa IV NYHA este limitată.

Amputații ale membrelor inferioare

O creștere a cazurilor de amputație la nivelul membrelor inferioare (în principal, a degetului de la picior) a fost observată în studiile clinice pe termen lung la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu inhibitori ai SGLT2. Nu se cunoaște dacă acest lucru constituie un efect de clasă. Este importantă consilierea pacienților cu diabet în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

Determinări urinare de laborator

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

Lactoză

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

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

Insulina și secretagogii ai insulinei

Insulina și secretagogii insulinei de tipul sulfonilureicelor, provoacă hipoglicemie. De aceea, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau secretagog al insulinei pentru reducerea riscului de hipoglicemie, în cazul administrării în asociere cu dapagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 și 4.8).

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și cu risc cunoscut de hipoglicemie severă sau frecventă, poate fi necesară reducerea dozei de insulină la momentul inițierii tratamentului cu dapagliflozin, pentru a scădea riscul de hipoglicemie. La nevoie, reducerea dozei de insulină trebuie făcută cu prudență, pentru a evita cetoza și CAD (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni farmacocinetice

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

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

Efectul altor medicamente asupra dapagliflozin

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

După administrarea dapagliflozin concomitent cu rifampicină (un inductor al mai multor transportori activi și al unor enzime care contribuie la metabolizarea medicamentelor) s-a observat o scădere cu 22% a expunerii sistemice la dapagliflozin (ASC), dar fără efect semnificativ clinic asupra excreției urinare a glucozei în 24 ore. Nu se recomandă ajustarea dozelor. Nu se așteaptă un efect clinic relevant cu alți inductori (de exemplu carbamazepină, fenitoină, fenobarbital).

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

Efectul dapagliflozin asupra altor medicamente

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

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

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

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

După identificarea unei sarcini, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Diabet zaharat de tip 2

În studiile clinice efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, peste 15000 de pacienți au fost tratați cu dapagliflozin.

Evaluarea principală a profilului de siguranță și tolerabilitate a fost efectuată într-o analiză cumulativă prestabilită care a inclus 13 studii de scurtă durată (până la 24 de săptămâni) controlate cu placebo, efectuate la 2360 subiecți tratați cu dapagliflozin 10 mg și 2295 subiecți la care s-a administrat placebo.

În studiul efectuat cu dapagliflozin pentru evaluarea obiectivelor cardiovasculare la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (studiul DECLARE, vezi pct. 5.1), la 8574 pacienți s-a administrat dapagliflozin 10 mg și la 8569 s-a administrat placebo, pe durata unui interval median de expunere de 48 de luni. În total, au fost 30 623 pacienți-ani de expunere la dapagliflozin.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în studiile clinice au fost infecțiile genitale.

Diabet zaharat de tip 1

În două studii controlate cu placebo la pacienți cu diabet zaharat de tip 1, 548 de pacienți au fost tratați cu dapagliflozin 5 mg și insulină în doză flexibilă, iar la 532 s-au administrat placebo și insulină în doză flexibilă.

Profilul de siguranță pentru dapagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 a fost similar cu profilul de siguranță cunoscut pentru dapagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, cetoacidoza diabetică a fost raportată frecvent. Vezi „Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4.

Insuficiență cardiacă

În studiul efectuat cu dapagliflozin pentru evaluarea rezultatelor cardiovasculare la pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă (studiul DAPA-HF), 2368 pacienți au fost tratați cu dapagliflozin 10 mg și la 2368 s-a administrat placebo, pe durata unui interval median de expunere de 18 luni. Populația de studiu a inclus pacienți cu sau fără diabet zaharat de tip 2 și pacienți cu valori ale RFG_e ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Profilul general de siguranță pentru dapagliflozin la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost consistent cu profilul de siguranță cunoscut pentru dapagliflozin.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

Tabelul 2. Reacțiile adverse din studiile clinice controlate cu placebo^a și din experiența după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente*	Frecvente*	Mai puțin frecvente**	Rare	Foarte rare
<i>Infecții și infestări</i>		Vulvo-vaginită, balanită și infecții genitale înrudite ^{*,b,c} Infecție a tractului urinar ^{*,b,d}	Infecție fungică ^{**}		Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier) ^{b,i}
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Hipoglicemie (atunci când s-a utilizat împreună cu SU sau insulină) ^b	Cetoacidoză diabetică (atunci când s-a utilizat în diabet zaharat de tip 1) ^{b,i,k}	Depleție volemică ^{b,c} Sete ^{**}	Cetoacidoză diabetică ⁱ (atunci când s-a utilizat în diabet zaharat de tip 2) ^{b,i,l}	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Amețeală			
<i>Tulburări gastrointestinale</i>			Constipație ^{**}		

			Xerostomie*		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Erupție cutanată tranzitorie ⁱ			Angioedem
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Dorsalgie*			
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Disurie Poliurie* ^f	Nicturie**		
<i>Tulburări ale sistemului de reproducere și ale sânului</i>			Prurit vulvo-vaginal** Prurit genital**		
<i>Investigații diagnostice</i>		Creștere a hematocritului ^g Scăderea clearance-ului creatininei în timpul fazei inițiale de tratament ^b Dislipidemie ^h	Creștere a concentrației plasmatice a creatininei în timpul fazei inițiale de tratament** ^b Creștere a concentrației plasmatice a ureei** Scăderea în greutate**		

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

^bVezi subpunctele corespunzătoare de mai jos pentru informații suplimentare.

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

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

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

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

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

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

ⁱVezi pct 4.4

^jReacția adversă a fost identificată în timpul supravegherii după punerea pe piață. Erupția cutanată tranzitorie include următorii termeni preferați, enumerați în ordinea frecvenței în studii clinice: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată pustuloasă, erupție cutanată veziculară, erupție cutanată eritematoasă. În studiile active și placebo-controlate (dapagliflozin, N=5936, control, N=3403), frecvența erupției cutanate tranzitorii a fost similară pentru dapagliflozin (1,4 %) și brațele de control (1,4 %).

^kFrecvența reacțiilor adverse a fost identificată din studiile clinice controlate cu placebo la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

^lRaportate în studiul cu privire la obiective cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (studiul DECLARE). Frecvența se bazează pe rata anuală.

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

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

Descrierea anumitor reacții adverse

Vulvo-vaginita, balanita și infecțiile genitale înrudite

În cele 13 studii de evaluare a profilului de siguranță, vulvo-vaginita, balanita și infecțiile genitale înrudite au fost raportate la 5,5% și 0,6% dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. Majoritatea infecțiilor au fost de intensitate ușoară până la moderată, iar subiecții au răspuns la tratamentul standard administrat inițial și au determinat numai în cazuri rare întreruperea tratamentului cu dapagliflozin. Aceste infecții au fost mai frecvente la femei (8,4% și 1,2% pentru dapagliflozin și, respectiv, placebo), iar subiecții cu antecedente au fost mai susceptibili de a avea o infecție recurentă.

În studiul DECLARE, numărul de pacienți cu evenimente adverse severe de tip infecții genitale a fost mic și cu incidență echilibrată: 2 pacienți în fiecare grup-grup de tratament cu dapagliflozin și grup cu administrare de placebo.

În studiul DAPA-HF, evenimentele adverse grave asociate infecțiilor genitale nu au fost raportate de niciun pacient din grupul de tratament cu dapagliflozin și au fost raportate de un pacient din grupul cu administrare de placebo. Șapte pacienți (0,3%) au avut evenimente adverse asociate infecțiilor genitale care au dus la întreruperea tratamentului în grupul de tratament cu dapagliflozin și niciun pacient în grupul cu administrare de placebo.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de gangrenă Fournier la pacienți tratați cu inhibitori de SGLT2, inclusiv cu dapagliflozin (vezi pct. 4.4).

În studiul DECLARE, care a inclus 17160 subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și o perioadă mediană de expunere de 48 de luni, au fost raportate un număr de 6 cazuri de gangrenă Fournier, unul în grupul tratat cu dapagliflozin și 5 în grupul tratat cu placebo.

Hipoglicemia

Frecvența hipoglicemiei a depins de tipul tratamentului de fond utilizat în studiile clinice la pacienții cu diabet zaharat.

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

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

Într-un studiu cu tratament adjuvant asociat cu insulină, episoade majore de hipoglicemie au fost raportate la 0,5% și 1,0% dintre subiecții tratați cu dapagliflozin 10 mg plus insulină la săptămânile 24 și, respectiv, 104 și la 0,5% dintre subiecții din grupurile la care s-a administrat placebo plus insulină la săptămânile 24 și 104. Episoade minore de hipoglicemie au fost raportate la săptămânile 24 și 104, la 40,3% și respectiv 53,1% dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg plus insulină și la 34,0% și 41,6% dintre subiecții la care s-a administrat placebo plus insulină.

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

În studiul DECLARE, nu s-a observat un risc crescut de hipoglicemie majoră în cazul tratamentului cu dapagliflozin comparativ cu placebo. Episoade majore de hipoglicemie au fost raportate la 58 (0,7%) dintre pacienții tratați cu dapagliflozin și la 83 (1,0%) dintre cei la care s-a administrat placebo.

În studiul DAPA-HF au fost raportate episoade de hipoglicemie severă la 4 (0,2%) pacienți atât din grupul de tratament cu dapagliflozin, cât și din grupul cu administrare de placebo și acestea au fost observate doar la pacienți cu diabet zaharat de tip 2.

Depleția volemică

În cele 13 studii de evaluare a profilului de siguranță, reacții sugestive pentru depleție volemică (incluzând cazurile raportate de deshidratare, hipovolemie sau hipotensiune arterială) au fost raportate la 1,1% și 0,7% dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo; reacții grave au apărut la < 0,2% dintre subiecți, cu o distribuție echilibrată între grupurile la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și placebo (vezi pct. 4.4).

În studiul DECLARE, numărul de pacienți cu evenimente sugestive pentru depleție volemică a fost echilibrat între brațele din studiul: 213 (2,5%) și 207 (2,4%) în brațul de tratament cu dapagliflozin și, respectiv, cu administrare de placebo. Evenimente adverse severe au fost raportate la 81 (0,9%) și 70 (0,8%) subiecți în brațul de tratament cu dapagliflozin și, respectiv, cu administrare de placebo. Incidența evenimentelor a fost în general echilibrată între brațele din studiu indiferent de subgrupurile stabilite în funcție de vârstă, utilizarea de diuretice, valorile tensiunii arteriale și utilizarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)/blocați ai receptorilor de tip I pentru angiotensina II (BRA). La pacienții cu valori inițiale ale RFGe < 60 ml/min/1,73 m², s-au înregistrat 19 evenimente de tip evenimente adverse severe sugestive pentru depleție volemică în grupul de tratament cu dapagliflozin și 13 evenimente în grupul cu administrare de placebo.

În studiul DAPA-HF, numărul de pacienți cu evenimente sugestive pentru depleție volemică a fost 170 (7,2%) în grupul de tratament cu dapagliflozin și 153 (6,5%) în grupul cu administrare de placebo. Numărul pacienților cu evenimente adverse grave cu simptome sugestive pentru depleție volemică a fost mai mic în grupul de tratament cu dapagliflozin (23 [1,0%]) comparativ cu administrarea de placebo (38 [1,6%]). Rezultatele au fost similare indiferent de prezența diabetului zaharat sau de valorile RFGe la momentul inițial.

Cetoacidoză diabetică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

În studiul DECLARE, cu o perioadă mediană de expunere de 48 de luni, evenimente de tip CAD au fost raportate la 27 de pacienți în grupul de tratament cu dapagliflozin 10 mg și la 12 pacienți în grupul cu administrare de placebo. Distribuția evenimentelor a fost uniformă pe durata studiului. Dintre cei 27 de pacienți cu evenimente de tip CAD din grupul de tratament cu dapagliflozin, 22 erau tratați concomitent cu insulină la momentul apariției evenimentului. Factorii care au precipitat CAD au fost cei așteptați la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.4).

În studiul DAPA-HF, au fost raportate evenimente de tip CAD la 3 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 din grupul de tratament cu dapagliflozin și nu au fost raportate la niciun pacient din grupul cu

administrare de placebo.

Cetoacidoza diabetică la pacienții cu diabet zaharat de tip 1

În două studii clinice cu dapagliflozin efectuate pentru indicația de diabet zaharat de tip 1, controlate cu placebo, pacienților li s-a recomandat să monitorizeze concentrația sanguină a cetonelor în cazul în care prezentau simptome care ridică suspiciunea de CAD și să solicite sfat/consult medical dacă valoarea auto-monitorizată a cetonelor din sânge era $\geq 0,6$ mmol/l. În datele cumulate la 52 de săptămâni, au fost raportate evenimente de tip CAD la 22 (4,0%) de pacienți din grupul de tratament cu dapagliflozin 5 mg și la 6 (1,1%) pacienți din grupul cu administrarea de placebo, cu rate corespunzătoare de incidență la 100 de pacienți-an de 4,62 pentru dapagliflozin 5 mg și 1,27 pentru placebo. Evenimentele de tip CAD au avut o distribuție uniformă pe toată perioada studiului clinic. Dozele inadecvate de insulină (doză omisă de insulină sau defect al pompei de insulină) au reprezentat cel mai frecvent factor declanșator. În grupul de tratament cu dapagliflozin 5 mg, 6 din 23 de evenimente de tip CAD au apărut la pacienți cu valori ale glicemiei în intervalul euglicemic (< 14 mmol/l sau 250 mg/dl).

Infecțiile tractului urinar

În cele 13 studii de evaluare a profilului de siguranță, infecțiile tractului urinar au fost raportate mai frecvent pentru dapagliflozin 10 mg în comparație cu placebo (4,7% față de 3,5%; vezi pct 4.4). Majoritatea infecțiilor au fost ușoare până la moderate, iar subiecții au răspuns la tratamentul standard administrat inițial, și au determinat numai în cazuri rare întreruperea tratamentului cu dapagliflozin. Aceste infecții au fost mai frecvente la femei, iar subiecții cu antecedente au fost mai susceptibili de a avea o infecție recurentă.

În studiul DECLARE, evenimente severe de tip infecții de tract urinar au fost raportate mai puțin frecvent în asocieră cu dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo, 79 (0,9%) față de, respectiv, 109 (1,3%) evenimente.

În studiul DAPA-HF, numărul pacienților cu evenimente adverse grave de tip infecții de tract urinar a fost 14 (0,6%) în grupul de tratament cu dapagliflozin și 17 (0,7%) în grupul cu administrare de placebo. Câte 5 pacienți (0,2%) din fiecare grup, tratament cu dapagliflozin și administrarea de placebo, au avut evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului din cauza infecțiilor de tract urinar.

Creșterea creatininei

Reacțiile adverse referitoare la creșterea concentrației creatininei au fost grupate (de exemplu scăderea clearance-ului creatininei renale, insuficiență renală, creșterea concentrației de creatinină serică și scăderea ratei filtrării glomerulare). Din datele de siguranță cumulate din 13 studii, acest grup de reacții a fost raportat la 3,2% și 1,8% din pacienții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. La pacienții cu funcție renală ușoară sau insuficiență renală moderată (RFGe la momentul inițial ≥ 60 ml/min/1,73 m²) acest grup de reacții a fost raportat la 1,3% și 0,8% din pacienții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. Aceste reacții au fost mai frecvente la pacienții cu RFGe la momentul inițial ≥ 30 și < 60 ml/min/1,73m² (18,5% dapagliflozin 10 mg versus 9,3% placebo).

Evaluarea suplimentară a pacienților care au avut reacții adverse legate de funcția renală a demonstrat că cei mai mulți dintre ei au avut modificări ale concentrației creatininei serice de $\leq 0,5$ mg/dl față de valoarea inițială. Creșterile valorilor creatininei au fost în general trecătoare în timpul tratamentului continuu sau reversibile după întreruperea tratamentului.

În studiul DECLARE, incluzând pacienți vârstnici și cu insuficiență renală (RFGe < 60 ml/min/1,73 m²), RFGe s-a redus în timp în ambele grupuri din studiu. La 1 an, valoarea medie a RFGe a fost ușor mai mică, iar la 4 ani, valoarea medie a RFGe a fost ușor mai mare în grupul de tratament cu dapagliflozin, comparativ cu cel cu administrare de placebo.

În studiul DAPA-HF, valorile RFG_e au scăzut în timp, atât în grupul de tratament cu dapagliflozin, cât și în grupul cu administrarea de placebo. Reducerea inițială a RFG_e medie a fost -4,3 ml/min/1,73 m² în grupul de tratament cu dapagliflozin și -1,1 ml/min/1,73 m² în grupul cu administrare de placebo. După 20 de luni, modificarea valorilor RFG_e față de momentul inițial a fost similară în grupurile de studiu: -5,3 ml/min/1,73 m² în grupul de tratament cu dapagliflozin și -4,5 ml/min/1,73 m² în grupul cu administrare de placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabet, Inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2), codul ATC: A10BK01

Mecanism de acțiune

Dapagliflozin este un inhibitor foarte puternic (K_i: 0,55 nM), selectiv și reversibil al SGLT2.

Inhibarea SGLT2 de către dapagliflozin reduce reabsorbția glucozei din filtratul glomerular la nivelul tubilor proximali, cu reducerea concomitentă a reabsorbției de sodiu, ducând la excreția urinară a glucozei și diureză osmotică. Astfel, dapagliflozin crește transportul de sodiu la nivelul tubilor distali, ceea ce se consideră că determină creșterea feedback-ului tubuloglomerular și reducerea presiunii intraglomerulare. Acest efect, în combinație cu diureza osmotică, duce la reducerea supraîncărcării volemice, scăderea tensiunii arteriale și scăderea presarcinii și postsarcinii, ceea ce poate avea efecte benefice asupra remodelării cardiace. Alte efecte includ creșterea hematocritului și scăderea greutateii corporale. Beneficiile dapagliflozin la nivel cardiovascular nu depind doar de efectul hipoglicemiant și nu se limitează la pacienții cu diabet zaharat, așa cum s-a demonstrat în studiul DAPA-HF. Dapagliflozin îmbunătățește atât glicemia à jeun, cât și pe cea post-prandială prin reducerea reabsorbției renale a glucozei, urmată de excreția urinară a acesteia. Această excreție a glucozei (efect

glicozuric) se observă după administrarea primei doze, continuă în întregul interval de 24 de ore dintre administrări și este susținută pe toată durata tratamentului. Cantitatea de glucoză eliminată de către rinichi prin acest mecanism depinde de concentrația plasmatică a glucozei și de RFG. Astfel, la pacienți cu valori normale ale glicemiei, dapagliflozin prezintă un risc mic de hipoglicemie. Dapagliflozin nu afectează producția normală endogenă de glucoză ca răspuns la hipoglicemie. Dapagliflozin acționează independent de secreția și acțiunea insulinei. Îmbunătățirea evaluării modelului homeostatic pentru funcția celulelor beta (HOMA beta-cell) a fost observată în studiile clinice efectuate cu dapagliflozin.

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

Efecte farmacodinamice

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

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Diabet zaharat de tip 2

Atât îmbunătățirea controlului glicemic, cât și reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare reprezintă părți integrante ale tratamentului adresat diabetului zaharat de tip 2.

Pentru evaluarea eficacității controlului glicemic și a siguranței Forxiga, s-au efectuat paisprezece studii clinice dublu-orb, randomizate, controlate care au inclus 7056 subiecți cu diabet zaharat de tip 2; 4737 subiecți din aceste studii au fost tratați cu dapagliflozin. Douăsprezece studii au avut o perioadă de tratament de 24 săptămâni, 8 dintre acestea cu extensii pe termen lung cuprinse între 24 și 80 săptămâni (până la o durată totală a studiului de 104 săptămâni), un studiu a avut o durată de 28 de săptămâni și un studiu a avut o durată de 52 săptămâni cu o extensie pe termen lung de 52 și 104 săptămâni (durată totală a studiului de 208 săptămâni). Durata medie a diabetului zaharat a fost cuprinsă între 1,4 și 16,9 ani. Dintre subiecți, cincizeci la sută (50%) prezentau insuficiență renală ușoară și 11% prezentau insuficiență renală moderată. Cincizeci și unu la sută (51%) dintre subiecți au fost de sex masculin, 84% de rasă albă, 8% asiatici, 4% de rasă neagră și 4% aparțineau altor grupe rasiale. Optzeci și unu la sută (81%) dintre subiecți au avut un indice de masă corporală (IMC) ≥ 27 . În plus, două studii controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni au fost efectuate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 fără un control adecvat și hipertensiune arterială.

Un studiu de evaluare a obiectivelor cardiovasculare (DECLARE) a fost efectuat cu dapagliflozin 10 mg, comparativ cu placebo, la 17160 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu sau fără boală

cardiovasculară diagnosticată, pentru a determina efectul în privința evenimentelor cardiovasculare și renale.

Controlul glicemic

Monoterapie

Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni (cu o perioadă de extensie suplimentară) a fost efectuat pentru a evalua siguranța și eficacitatea monoterapiei cu Forxiga la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 fără un control adecvat. Tratatamentul cu dapagliflozin administrat o dată pe zi a determinat reduceri semnificative statistice ($p < 0,0001$) ale HbA1c comparativ cu placebo (Tabelul 3).

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

Tabelul 3. Rezultatele la săptămâna 24 (LOCF^a) ale unui studiu cu dapagliflozin administrat în monoterapie, controlat cu placebo

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

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

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

^cMedia celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială

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

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

Terapie adăugată în asociere

Într-un studiu cu durata de 52 săptămâni, cu control activ, de non-inferioritate (cu o perioadă de extensie de 52 și 104 săptămâni), Forxiga a fost evaluat ca tratament adăugat în asociere cu metformin, comparativ cu o sulfoniluree (glipizidă) ca tratament adăugat, în asociere cu metformin, la subiecți cu control glicemic inadecvat (HbA1c > 6,5% și ≤ 10%). Rezultatele au demonstrat o reducere medie similară a HbA1c înregistrată între momentul inițial și săptămâna 52, comparativ cu glipizidă, dovedindu-se astfel non-inferioritatea (Tabelul 4). La săptămâna 104, modificarea medie ajustată față de valorile inițiale a HbA1c a fost de -0,32% pentru dapagliflozin și de -0,14 % pentru glipizidă. La săptămâna 208, modificarea medie ajustată față de valorile inițiale a HbA1c a fost de -0,10% pentru dapagliflozin și de 0,20% pentru glipizidă. La 52, 104 și 208 săptămâni, un procent semnificativ mai mic de subiecți din grupul tratat cu dapagliflozin (3,5% ,4,3% și respectiv 5,0 %) a prezentat cel puțin un episod de hipoglicemie, comparativ cu grupul tratat cu glipizidă (40,8%, 47,0% și, respectiv, 50,0%). Proportia subiecților rămași în studiu la săptămâna 104 și săptămâna 208 a fost de 56,2% și 39,7% pentru grupul tratat cu dapagliflozin și de 50,0% și 34,6% pentru grupul tratat cu glipizidă.

Tabelul 4. Rezultatele din săptămâna 52 (LOCF^a) ale unui studiu cu control activ, care a comparat dapagliflozin și glipizidă ca tratament adăugat, în asociere cu metformin

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

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

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

^cMedia celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială

^dNon-inferior comparativ cu glipizidă + metformin

*valoarea $p < 0,0001$

Dapagliflozin administrat ca tratament adăugat, în asociere cu metformin, glimepiridă, metformin în asociere cu o sulfoniluree, sitagliptină (cu sau fără metformin) sau insulină a dus la obținerea unor reduceri semnificative statistic ale HbA1c la 24 săptămâni, comparativ cu subiecții la care s-a administrat placebo ($p < 0,0001$; Tabelele 5, 6 și 7).

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

Tabelul 5. Rezultatele din săptămâna 24 (LOCF^a) ale studiilor cu dapagliflozin ca terapie adăugată, în asociere cu metformin sau sitagliptină (cu sau fără metformin), controlate cu placebo.

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

¹Metformin ≥ 1500 mg/zi;

²sitagliptină 100mg/zi

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

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

^cMedia celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială

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

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

Tabelul 6. Rezultatele studiilor controlate cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, care au urmărit dapagliflozin administrat ca terapie adăugată, în asociere cu sulfoniluree (glimepiridă) sau cu metformin în asociere cu o sulfoniluree

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

¹glimepiridă 4 mg/zi;

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

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

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

^cMedia celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială

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

^eLRM: Analiza măsurătorilor longitudinale repetate

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

Tabelul 7. Rezultatele din săptămâna 24 (LOCF^a) ale unui studiu controlat cu placebo, care a urmărit dapagliflozin ca terapie adăugată la insulină (administrată singură sau împreună cu medicamente hipoglicemiente orale)

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

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

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

^cMedia celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială și prezența medicamentului hipoglicemiant oral

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

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

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

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

În asociere cu metformin la pacienți fără tratament anterior

Un număr total de 1236 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 fără tratament anterior și control inadecvat ($HbA1c \geq 7,5\%$ și $\leq 12\%$) au participat în două studii controlate activ, cu durată de 24 de săptămâni, pentru evaluarea eficacității și siguranței dapagliflozin (5 mg sau 10 mg) în asociere cu metformin la pacienți fără tratament anterior comparativ cu fiecare dintre substanțele active administrate în monoterapie.

Tratamentul cu dapagliflozin 10 mg în asociere cu metformin (până la 2000 mg pe zi) a asigurat îmbunătățirea semnificativă a HbA1c în comparație cu fiecare dintre substanțele active administrate în monoterapie. (Tabel 8) și a condus la reduceri mai mari ale glicemiei à jeun (FPG) (comparativ cu componentele individuale) și greutății corporale (comparativ cu metformin).

Tabelul 8. Rezultatele în săptămâna 24 (LOCF^a) dintr-un studiu controlat activ, cu dapagliflozin și cu metformin, cu tratament în asociere cu dapagliflozin și metformin la pacienți fără tratament anterior

	Dapagliflozin 10 mg +	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
Parametru	metformin		
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Valoare inițială (medie)	9,10	9,03	9,03
Modificări față de valorile inițiale ^c	-1,98	-1,45	-1,44
	-0,53*		
Diferența față de dapagliflozin ^c (ÎI 95%)	(-0,74, -0,32)		
	-0,54*	-0,01	
Diferența față de metformin ^c (ÎI 95%)	(-0,75, -0,33)	(-0,22, 0,20)	

^aLOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (last observation carried forward) (înainte de stabilizare pentru subiecții stabiliizați).

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

^cMedia celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială.

*Valoarea $p < 0,0001$.

Tratament în asociere cu exenatidă cu eliberare prelungită

Într-un studiu clinic cu protocol dublu-orb, controlat cu comparator activ, cu durata de 28 de săptămâni, tratamentul cu dapagliflozin în asociere cu exenatidă cu eliberare prelungită (un agonist al receptorilor GLP-1) a fost comparat cu monoterapiile cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită, la pacienți cu control glicemic inadecvat cu metformin în monoterapie (HbA1c $\geq 8\%$ și $\leq 12\%$). În toate grupele de tratament a fost observată reducerea HbA1c față de momentul inițial. Grupul cu tratament cu dapagliflozin 10 mg în asociere cu exenatidă cu eliberare prelungită a prezentat reducere mai mare a valorilor HbA1c față de momentul inițial, comparativ cu grupurile cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită administrate individual (Tabelul 9).

Tabelul 9. Rezultatele unui studiu cu durata de 28 de săptămâni cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită administrate individual comparativ cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită, administrate în asociere cu metformin (populația cu intenție de tratament)

Parametru	Dapagliflozin 10 mg QD + exenatida cu eliberare prelungită 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW + placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Valoare inițială (medie)	9,29	9,25	9,26
Modificare față de valorile inițiale ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Diferența medie în modificarea față de valorile inițiale între tratamentul combinat și fiecare medicament în parte (ÎI 95%)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Subiecți (%) care au obținut HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	92,13	90,87	89,12
Modificare față de valorile inițiale ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Diferența medie în modificarea față de valorile inițiale între tratamentul combinat și fiecare medicament în parte (ÎI 95%)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=o dată pe zi, QW=o dată pe săptămână, N=număr de pacienți, ÎI=interval de încredere.

^aMedia celor mai mici pătrate ajustată și diferența(ele) între grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea față de valorile inițiale în săptămâna 28 sunt modelate utilizând un model mixt cu măsurători repetate (MMRM) care a inclus tratamentul, regiunea, stratificarea în funcție de HbA1c la momentul inițial (< 9,0% sau ≥ 9,0%), săptămâna și tratamentul în funcție de interacțiunea săptămânală ca factori ficși și valorile inițiale covariate.

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

Toate valorile p sunt ajustate pentru multiplicitate.

Analizele au exclus măsurătorile după terapia de salvare și după întreruperea precoce a medicamentului de investigație clinică.

Glicemia à jeun

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

Tratamentul în asociere cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale FPG în săptămâna 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), comparativ cu -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) pentru dapagliflozin (p < 0,001) și -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) pentru exenatidă (p < 0,001).

Într-un studiu dedicat care a inclus subiecți diabetici cu o eRFG ≥ 45 până la < 60 ml/min/1,73 m², tratamentul cu dapagliflozin a demonstrat reduceri în ceea ce privește FPG în săptămâna 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) comparativ cu -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) pentru placebo (p=0,001).

Glicemia post-prandială

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

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

Tratamentul asociat cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale glicemiei post-prandiale la 2 ore în săptămâna 28, comparativ cu fiecare medicament în parte.

Greutatea corporală

Dapagliflozin 10 mg administrat în asociere cu metformin, glimepiridă, metformin și o sulfoniluree, sitagliptină (cu sau fără metformin) sau insulină a dus la reduceri semnificative statistic ale greutateii corporale la 24 săptămâni (p < 0,0001; Tabelele 5 și 6). Aceste efecte au fost menținute în studiile desfășurate pe termen lung. La 48 săptămâni, diferența pentru dapagliflozin administrat în asociere cu sitagliptină (cu sau fără metformin) comparativ cu placebo, a fost -2,22 kg. La 102 săptămâni, diferența pentru dapagliflozin administrat în asociere cu metformin comparativ cu placebo, sau administrat în asociere cu insulină comparativ cu placebo a fost -2,14 și, respectiv, -2,88 kg.

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

Tratamentul asociat cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale greutateii corporale comparativ cu fiecare medicament în parte (Tabelul 9).

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

Tensiunea arterială

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

Tratamentul asociat cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale tensiunii arteriale sistolice în săptămâna 28 (-4,3 mmHg) comparativ cu dapagliflozin (-1,8 mmHg, p < 0,05) și exenatidă cu eliberare prelungită (-1,2 mmHg, p < 0,01).

În două studii controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, un total de 1062 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 fără un control adecvat și hipertensiune arterială (în ciuda tratamentului stabil preexistent cu un ACE-I sau ARB într-unul din studii și un ACE-I sau ARB plus tratament antihipertensiv suplimentar în celălalt studiu) au fost tratați cu dapagliflozin 10 mg sau placebo. În

săptămâna 12 pentru ambele studii, dapagliflozin 10 mg plus tratamentul antidiabetic obișnuit a determinat îmbunătățirea HbA1c și reducerea tensiunii sistolice controlate cu placebo cu o medie de 3,1 mmHg și, respectiv 4,3 mmHg.

Într-un studiu dedicat care a inclus subiecți diabetici cu o RFGe ≥ 45 până la < 60 ml/min/1,73 m², tratamentul cu dapagliflozin a demonstrat reduceri în ceea ce privește tensiunea arterială sistolică în săptămâna 24: -4,8 mmol/l comparativ cu -1,7 mmol/l pentru placebo (p<0,05).

Controlul glicemic la pacienți cu insuficiență renală moderată BCR 3A (RFGe ≥ 45 și < 60 ml/min/1,73 m²)

Eficacitatea dapagliflozin a fost evaluată într-un studiu dedicat care a inclus subiecți diabetici cu o eRFG ≥ 45 până la < 60 ml/min/1,73 m² care a avut un control glicemic inadecvat pentru îngrijirea obișnuită. Tratamentul cu dapagliflozin a dus la reduceri ale HbA1c și greutateii corporale comparativ cu placebo (Tabelul 10).

Tabelul 10. Rezultatele în săptămâna 24 într-un studiu controlat cu placebo cu dapagliflozin la pacienții diabetici cu o RFGe ≥ 45 până la < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Valoare inițială (medie)	8,35	8,03
Modificare față de valorile inițiale ^b	-0,37	-0,03
Diferență față de placebo ^b (Î 95%)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	92,51	88,30
Procent față de valoarea inițială ^c	-3,42	-2,02
Diferența procentuală față de placebo ^c (Î 95%)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformin sau metformin clorhidrat au fost parte din îngrijirea obișnuită la 69,4% și 64,0% dintre pacienți pentru grupurile cu dapagliflozin și respectiv placebo.

^b Media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială

^c Derivată din media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială

* p<0,001

Pacienții cu o valoare inițială a HbA1c ≥ 9 %

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

Obiective cardiovasculare și renale

DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) a fost un studiu clinic internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat efectuat pentru a determina efectul dapagliflozin comparativ cu placebo, asupra obiectivelor cardiovasculare în condițiile adăugării la terapia actuală de fond. Toți pacienții au avut diabet zaharat de tip 2 și fie cel puțin doi factori suplimentari de risc cardiovascular (vârsta ≥ 55 de ani în cazul bărbaților sau ≥ 60 de ani în cazul femeilor și unul sau mai multe dintre următoarele: dislipidemie, hipertensiune arterială sau status de fumător actual) sau boală cardiovasculară diagnosticată.

Dintre cei 17160 de pacienți randomizați, 6974 (40,6%) au avut boală cardiovasculară diagnosticată și 10186 (59,4%) nu au avut astfel de boală. Un număr de 8582 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra tratament cu dapagliflozin 10 mg și 8578 pentru a li se administra placebo, urmărirea mediană fiind de 4,2 ani.

Vârsta medie a populației înrolate a fost de 63,9 ani, 37,4% au fost femei. Per total, la 22,4% dintre pacienți durata diabetului zaharat a fost de ≤ 5 ani, durata medie a diabetului zaharat fiind de 11,9 ani. Valoarea medie a HbA1c a fost de 8,3%, iar valoarea medie a IMC a fost de 32,1 kg/m².

La momentul inițial, 10,0% dintre pacienți au prezentat insuficiență cardiacă în antecedente. Valoarea medie a RFG_e a fost de 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4% dintre pacienți au avut o valoare a RFG_e < 60 ml/min/1,73 m², iar 30,3% dintre pacienți au prezentat micro- sau macroalbuminurie (raport urinar albumină- creatinină [RUAC] între ≥ 30 și ≤ 300 mg/g sau, respectiv, > 300 mg/g).

Majoritatea pacienților (98%) utiliza unul sau mai multe medicamente antidiabetice la momentul inițial, incluzând metformin (82,0%), insulină (41%) și sulfoniluree (43%).

Criteriile principale au fost intervalul de timp până la primul eveniment compozit de tip deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic (evenimente adverse cardiovasculare majore) și intervalul de timp până la primul eveniment compozit de tip spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară. Criteriile secundare au fost un criteriu compozit de tip renal și mortalitate de orice cauză.

Evenimente adverse cardiovasculare majore

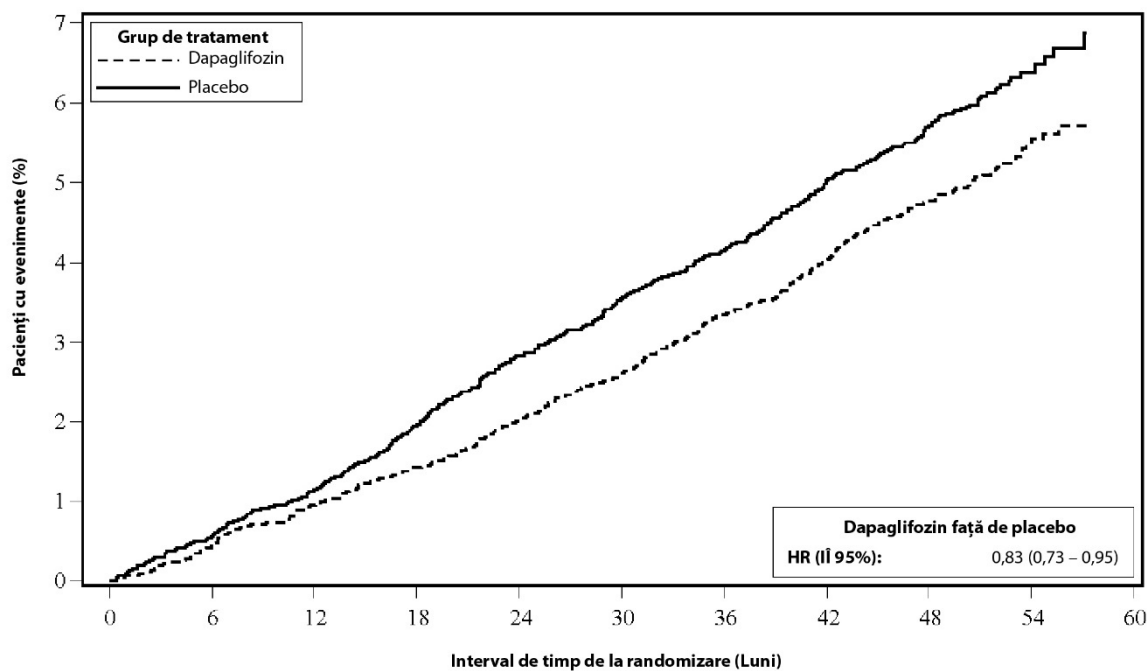
Dapagliflozin 10 mg a demonstrat non-inferioritate comparativ cu placebo în ceea ce privește criteriul compozit de tip deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic (valoare p unidirecțională < 0,001).

Insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară

Dapagliflozin a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în ceea ce privește prevenirea criteriului compozit de spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară (Figura 1). Diferența asociată efectului terapeutic a fost determinată de incidența spitalizării pentru insuficiență cardiacă, fără diferențe în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară (Figura 2).

Beneficiul terapeutic al dapagliflozin comparativ cu placebo a fost observat atât la pacienții cu boală cardiovasculară diagnosticată cât și la cei fără boală cardiovasculară diagnosticată, precum și la pacienții cu sau fără insuficiență cardiacă la momentul inițial și a fost constant între subgrupurile cheie, stabilite în funcție de vârstă, sex, gradul funcției renale (RFG_e) și regiune.

Figura 1: Intervalul de timp până la apariția evenimentului de tip spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară



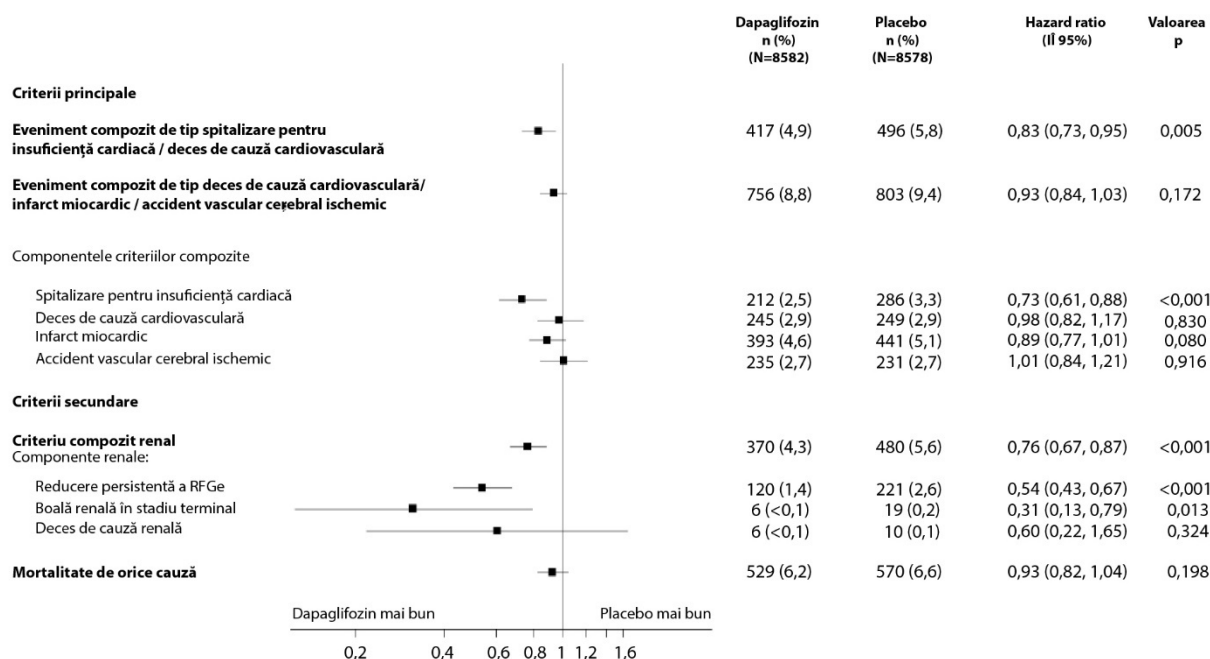
Pacienți la risc

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

Pacienții la risc reprezintă numărul de pacienți la risc la începutul perioadei.
 HR=Hazard ratio (Rata de risc) Î= interval de încredere.

Rezultatele pentru obiectivele principale și secundare sunt prezentate în Figura 2. Superioritatea dapagliflozin față de placebo nu a fost demonstrată pentru evenimentele tip MACE ($p=0,172$). Obiectivul compozit renal și mortalitatea de orice cauză nu au fost evaluate în cadrul testelor de confirmare.

Figura 2: Efectele tratamentului în ceea ce privește criteriile compozite principale și componentele acestora și pentru criteriile secundare și componentele acestora



Criteriul compozit renal definit ca: scădere persistentă confirmată $\geq 40\%$ a RFGe la RFGe <60 ml/min/1,73 m² și/sau boală renală în stadiu terminal (dializă ≥ 90 de zile sau transplant renal, valoare persistentă confirmată a RFGe < 15 ml/min/1,73 m²) și/sau deces de cauză renală sau cardiovasculară.

Valorile p sunt bidirecționale. Valorile p pentru criteriile compozite secundare și pentru componentele unice sunt nominale. Intervalul de timp până la primul eveniment a fost analizat într-un model Cox al hazardului proporțional. Numărul de prime evenimente pentru componentele unice reprezintă numărul real de prime evenimente pentru fiecare componentă și nu se însumează la numărul de evenimente din criteriul compozit.

ÎÎ= interval de încredere.

Nefropatie

Dapagliflozin a redus incidența evenimentelor criteriului compozit de scădere persistentă confirmată a RFGe, boală renală în stadiu terminal, deces de cauză renală sau cardiovasculară. Diferența între grupuri a fost determinată de reducerea incidenței evenimentelor renale: scădere persistentă a RFGe, boală renală în stadiu terminal și deces de cauză renală (Figura 2).

Rata de risc (RR) pentru intervalul de timp până la apariția nefropatiei (reducere susținută a RFGe, boală renală în stadiu terminal și deces de cauză renală) a fost de 0,53 (ÎÎ 95%, 0,43, 0,66) pentru dapagliflozin comparativ cu placebo.

În plus, dapagliflozin a redus apariția cazurilor noi de albuminurie susținută (RR 0,79 [95% ÎÎ 0,72, 0,87]) și a condus la o reducere mai mare a macroalbuminuriei (RR 1,82 [95% ÎÎ 1,51, 2,20]), comparativ cu placebo.

Diabet zaharat de tip 1

Dapagliflozin utilizat ca terapie adăugată la administrare de insulină în doză flexibilă a fost studiat în două studii clinice randomizate, cu protocol dublu-orb, controlate cu placebo cu durata de 24 de săptămâni și o extensie de 28 de săptămâni, care au evaluat eficacitatea și siguranța la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 1 și control glicemic inadecvat (definit ca HbA1c $\geq 7,5\%$) tratați doar cu insulină. După o perioadă de inducție de 8 săptămâni de optimizare a controlului diabetului pentru fiecare pacient (controlul glicemic, inclusiv hiperglicemia și hipoglicemia, dieta și programul de exerciții fizice), au fost randomizați în total 1646 de pacienți cu HbA1c $\geq 7,5\%$ și $\leq 10,5\%$ la

administrarea de dapagliflozin 5 mg o dată pe zi, dapagliflozin 10 mg o dată pe zi sau placebo o dată pe zi. Pe tot parcursul studiului, doza de insulină a fost ajustată corespunzător.

Controlul glicemic

În săptămâna 24, tratamentul cu dapagliflozin o dată pe zi a determinat îmbunătățirea semnificativă statistic și relevantă clinic a HbA1c comparativ cu placebo (Tabelul 11). Acest rezultat a fost consistent în toate subgrupurile. În săptămâna 52, modificările medii ajustate ale HbA1c de la momentul inițial față de placebo au fost -0,33% și respectiv -0,20% pentru pacienții tratați cu dapagliflozin 5 mg, în cele două studii. Tratamentul cu dapagliflozin nu a fost asociat cu creșterea procentului de pacienți cu evenimente hipoglicemice comparativ cu placebo. Numărul pacienților cu hipoglicemie severă a fost echilibrat în grupurile de tratament (6,9%, și 7,5% în săptămâna 24 în grupurile cu dapagliflozin 5 mg și, respectiv, placebo).

Procentul pacienților care au obținut o reducere a HbA1c $\geq 0,5\%$ fără hipoglicemie severă a fost semnificativ mai mare pentru pacienții tratați cu dapagliflozin față de placebo (Tabelul 11).

Tabelul 11. Rezultatele în săptămâna 24 din două studii clinice controlate cu placebo cu dapagliflozin ca adjuvant la insulină la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 1

Parametru de eficacitate	Studiul MB102229		Studiul MB102230	
	Dapagliflozin 5 mg + insulină	Placebo + insulină	Dapagliflozin 5 mg + insulină	Placebo + insulină
	N=259	N=260	N=271	N=272
HbA1c (%)				
Valoare inițială (medie)	8,52	8,50	8,45	8,40
Modificare față de valorile inițiale	-0,45	-0,03	-0,34	0,03
Diferență față de placebo	-0,42*		-0,37*	
Î 95%	(-0,56, -0,28)		(-0,49, -0,26)	
Pacienți (%) care au obținut o reducere a HbA1c $\geq 0,5\%$ fără hipoglicemie severă	49,6*	25,3	39,5*	20,1
Greutate corporală (kg)				
Valoare inițială (medie)	81,67	84,42	79,22	79,03
Modificare față de valorile inițiale	-2,84	0,15	-2,50	0,06
Diferență față de placebo	-2,96*		-2,56*	
Î 95%	(-3,63, -2,28)		(-3,12, -2,00)	

* p < 0,0001 versus placebo

Variabilitate glicemică

Modificările medii ajustate de la momentul inițial până în săptămâna 24 ale amplitudinii medii a variației glicemice pentru dapagliflozin 5 mg, față de placebo au fost de -0,96 mmol/l (-17,30 mg/dl) și, respectiv, -0,55 mmol/l (-9,85 mg/dl) în cele două studii (p < 0,0001).

Creșteri semnificative statistic ale procentelor rezultatelor glicemiei în intervalul > 3,9 mmol/l până la ≤ 10 mmol/l (> 70 mg/dl până la ≤ 180 mg/dl) de la momentul inițial până în săptămâna 24 pentru dapagliflozin 5 mg față de placebo au fost de +9,11% și respectiv +9,02% în cele două studii

($p < 0.0001$). Această creștere nu a fost însoțită de o creștere a procentului valorilor glicemiei $< 3,9$ mmol/l (70 mg/dl) pe 24 de ore.

Doza de insulină

În săptămâna 24, diferențele semnificative statistic ($p < 0,0001$) în reducerea procentuală a dozei totale de insulină față de momentul inițial pentru dapagliflozin 5 mg față de placebo au fost de -8,80% și, respectiv, -10,78% în cele două studii.

Greutatea corporală

Au fost demonstrate reduceri semnificative statistic ale greutății corporale pentru dapagliflozin comparativ cu placebo (Tabelul 11). Pacienții tratați cu dapagliflozin au prezentat scădere continuă în greutate în perioada de 24 de săptămâni. În săptămâna 52, modificările medii ajustate ale greutății corporale față de momentul inițial pentru dapagliflozin 5 mg față de placebo au fost de -2,56 kg și, respectiv, -3,50 kg, în cele două studii.

Insuficiență cardiacă

Dapagliflozin și Prevenția Evoluției Nefavorabile în Insuficiența Cardiacă (DAPA-HF) a fost un studiu internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți cu insuficiență cardiacă (clasa II-IV conform clasificării Asociației de cardiologie din New York [NYHA]) cu fracție de ejecție redusă (fracția de ejecție a ventriculului stâng [FEVS] $\leq 40\%$), pentru a determina efectul dapagliflozin în asociere la terapia standard de fond asupra incidenței decesului de cauză cardiovasculară și agravării insuficienței cardiace, comparativ cu placebo.

Din cei 4744 de pacienți, 2373 au fost randomizați în grupul de tratament cu dapagliflozin 10 mg și 2371 în grupul cu administrare de placebo, perioada mediană de urmărire fiind de 18 luni. Vârsta medie a populației din studiu a fost de 66 de ani, 77% au fost pacienți de sex masculin.

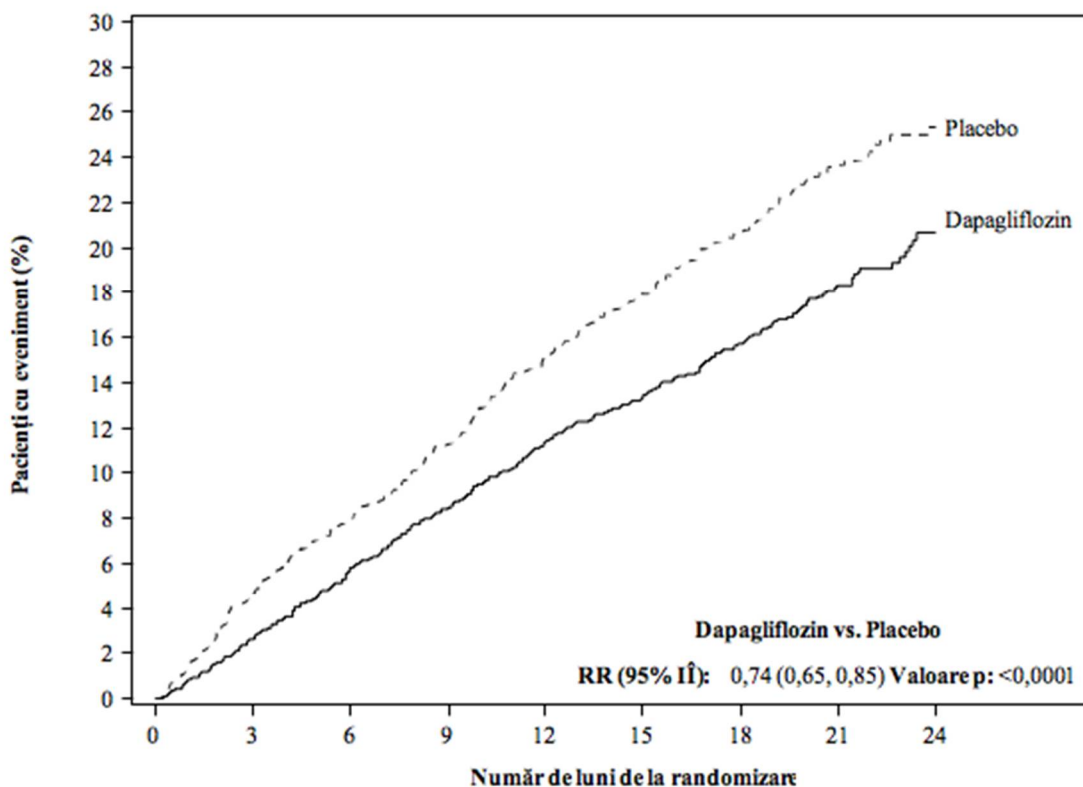
La momentul inițial, 67,5% dintre pacienți au fost clasificați în clasa II NYHA, 31,6% în clasa III NYHA și 0,9% în clasa IV NYHA, FEVS mediană a fost 32%, 56% dintre pacienți aveau insuficiență cardiacă de cauză ischemică, 36% non-ischemică și 8% au avut etiologie necunoscută. În fiecare grup de tratament, 42% dintre pacienți au avut antecedente de diabet zaharat de tip 2 și la un procent suplimentar de 3% dintre pacienții din fiecare grup s-a stabilit diagnosticul de diabet zaharat de tip 2 pe baza valorii HbA1c $\geq 6,5\%$ atât la momentul înrolării, cât și la cel al randomizării. Pacienții urmau tratament standard; 94% dintre pacienți erau tratați cu IECA, BRA sau inhibitori ai receptorilor angiotensinei și neprilizinei (IRAN, 11%), 96% cu beta-blocante, 71% cu antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi (ARM), 93% cu diuretice și 26% au avut un dispozitiv implantat.

Pacienții cu RFG ≥ 30 ml/min/1,73 m² la momentul înrolării au fost incluși în studiu. Valoarea medie a RFG a fost 66 ml/min/1,73 m², 41% dintre pacienți au avut RFG < 60 ml/min/1,73 m² și 15% au avut RFG < 45 ml/min/1,73 m².

Deces de cauză cardiovasculară și agravarea insuficienței cardiace

Dapagliflozin a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în ceea ce privește prevenirea evenimentelor din cadrul criteriului compus care include deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau consultație de urgență din cauza insuficienței cardiace (RR 0,74 [95% ÎI 0,65, 0,85], $p < 0,0001$). Efectul a fost observat precoce și a fost susținut pe toată durata studiului (Figura 3).

Figura 3: Intervalul de timp până la apariția evenimentelor din cadrul criteriului compus, deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau consultație de urgență din cauza insuficienței cardiace

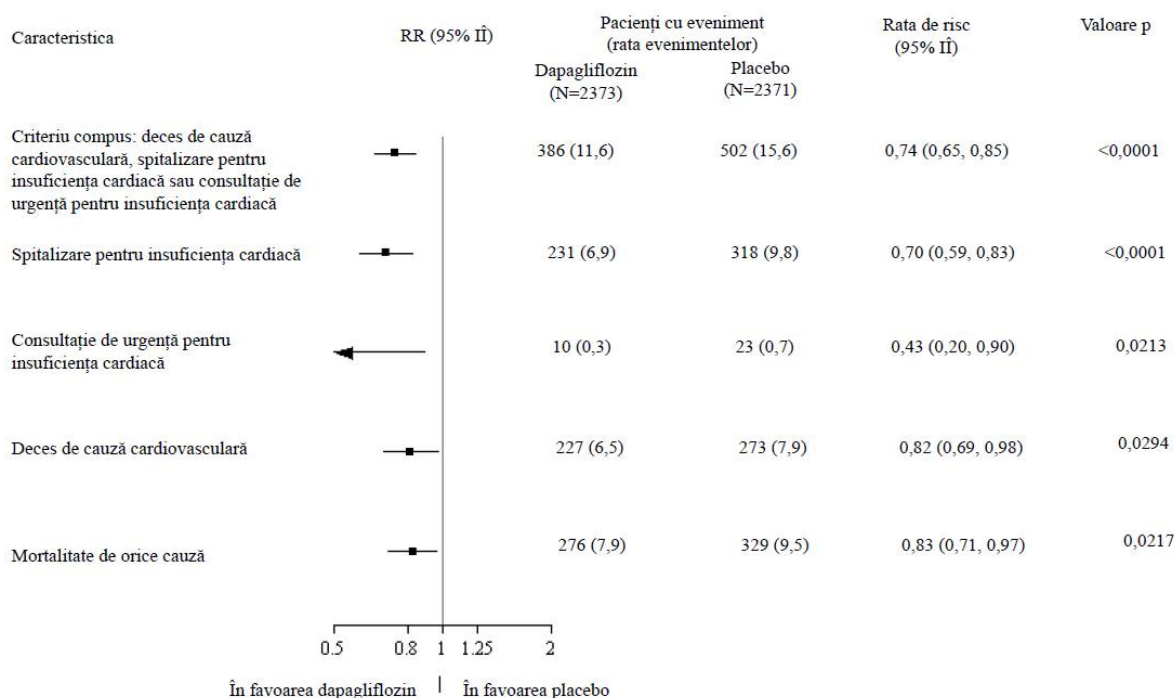


Pacienți la risc									
Dapagliflozin:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

O consultație de urgență din cauza insuficienței cardiace a fost definită ca o evaluare urgentă, neplanificată, de către un medic, de exemplu, într-un departament de primiri urgente și care a necesitat tratament pentru agravarea insuficienței cardiace (altul decât doar creșterea dozelor diureticelor cu administrare orală). Pacienții la risc reprezintă numărul de pacienți cu risc la începutul perioadei.

Toate cele trei componente ale criteriului compus principal au contribuit individual la efectul tratamentului (Figura 4). Au fost puține consultații de urgență din cauza insuficienței cardiace.

Figura 4: Efectele tratamentului asupra criteriului compus principal, componentele acestuia și mortalitatea de orice cauză



O consultație de urgență din cauza insuficienței cardiace a fost definită ca o evaluare urgentă, neplanificată, de către un medic, de exemplu, într-un departament de primiri urgente și care a necesitat tratament pentru agravarea insuficienței cardiace (altul decât doar creșterea dozelor diureticelor administrate oral).

Numărul primelor evenimente pentru componentele individuale reprezintă numărul actual al primelor evenimente pentru fiecare component și nu se adaugă la numărul de evenimente raportate pentru criteriul compus.

Ratele evenimentelor sunt prezentate ca număr de subiecți cu eveniment la 100 de pacienți-an de urmărire.

Valorile p pentru componentele individuale și mortalitatea de orice cauză sunt nominale.

Dapagliflozin a redus, de asemenea, numărul total de spitalizări din cauza insuficienței cardiace (prima spitalizare și următoarele) și al deceselor de cauză cardiovasculară; au fost 567 de evenimente în grupul de tratament cu dapagliflozin, versus 742 de evenimente în grupul cu administrare de placebo (RR 0,75 [ÎI 95% 0,65, 0,88]; p=0,0002).

Beneficiul tratamentului cu dapagliflozin a fost observat la pacienții cu insuficiență cardiacă cu sau fără diabet zaharat de tip 2. Dapagliflozin a redus incidența evenimentelor din cadrul criteriului compus principal, deces de cauză cardiovasculară și agravare a insuficienței cardiace cu RR de 0,75 (ÎI 95% 0,63, 0,90) la pacienții cu diabet zaharat și 0,73 (ÎI 95% 0,60, 0,88) la pacienții fără diabet zaharat.

De asemenea, beneficiul tratamentului cu dapagliflozin față de placebo în ceea ce privește criteriul compus a fost consistent în alte subgrupuri importante, inclusiv în funcție de terapia concomitentă pentru insuficiență cardiacă, funcție renală (RFG_e), vârstă, sex și regiune geografică.

Rezultate raportate de pacienți - simptome de insuficiență cardiacă

Efectul tratamentului cu dapagliflozin asupra simptomelor de insuficiență cardiacă a fost evaluat prin Scorul total al simptomelor evaluat cu ajutorul chestionarului *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ-TSS), care măsoară frecvența și severitatea simptomelor de insuficiență cardiacă, inclusiv fatigabilitate, edeme periferice, dispnee și ortopnee. Scorul variază între 0 și 100,

scorul mai mare indicând o stare de sănătate mai bună.

Tratamentul cu dapagliflozin a determinat un beneficiu semnificativ statistic și clinic față de placebo asupra simptomelor de insuficiență cardiacă, măsurat pe baza modificării KCCQ-TSS în luna 8 față de momentul inițial, (raport de câștig 1,18 [Î 95% 1,11, 1.26]; $p < 0,0001$). Atât frecvența cât și încărcătura simptomelor au contribuit la rezultate. Beneficiul a fost observat atât în reducerea simptomelor de insuficiență cardiacă, cât și în prevenirea agravării simptomelor de insuficiență cardiacă.

În analiza datelor de la pacienții cu răspuns, proporția de pacienți cu îmbunătățire semnificativă clinic pe baza KCCQ-TSS la 8 luni față de momentul inițial, definit ca 5 puncte sau mai mult, a fost mai mare pentru grupul de tratament cu dapagliflozin, comparativ cu placebo. Proporția de pacienți cu agravare semnificativă clinic, definită ca 5 puncte sau mai mult, a fost mai scăzută în grupul de tratament cu dapagliflozin, comparativ cu placebo. Beneficiile observate cu dapagliflozin s-au menținut și după aplicarea unor valori prag mai stricte pentru o modificare semnificativă clinic mai amplă (Tabelul 12).

Tabelul 12. Numărul și procentul de pacienți cu îmbunătățire și agravare semnificativă clinic pe baza KCCQ-TSS la 8 luni

Modificare față de momentul inițial la 8 luni:	Dapagliflozin 10 mg n ^a =2086	Placebo n ^a =2062	Raportul cotelor ^c (95% Î)	Valoare p ^f
	n (%) îmbunătățit ^b	n (%) îmbunătățit ^b		
Îmbunătățire				
≥ 5 puncte	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06, 1,22)	0,0002
≥ 10 puncte	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05, 1,22)	0,0018
≥ 15 puncte	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01, 1,19)	0,0300
Agravare				
	n (%) agravat ^d	n (%) agravat ^d	Raportul cotelor ^c (95% Î)	Valoare p ^f
≥ 5 puncte	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78, 0,89)	<0,0001
≥ 10 puncte	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79, 0,92)	<0,0001

^a Număr de pacienți cu KCCQ-TSS evaluat sau care au decedat înainte de 8 luni.

^b Număr de pacienți care au avut o îmbunătățire observată de cel puțin 5, 10 sau 15 puncte față de momentul inițial. Pacienții care au decedat înainte de momentul de referință au fost considerați fără îmbunătățire.

^c Pentru îmbunătățire, raportul cotelor > 1 este în favoarea dapagliflozin 10 mg.

^d Număr de pacienți care au avut o agravare de cel puțin 5 sau 10 puncte față de momentul inițial. Pacienții care au decedat înainte de momentul de referință au fost considerați ca agravați.

^e Pentru agravare, raportul cotelor < 1 este în favoarea dapagliflozin 10 mg.

^f Valorile p sunt nominale.

Nefropatie

Au fost puține evenimente din sfera criteriului compus cu privire la funcția renală (reducere confirmată și susținută a RFGe ≥ 50%, BRST sau deces de cauză renală); incidența a fost de 1,2% în grupul de tratament cu dapagliflozin și de 1,6% în grupul cu administrare de placebo.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu dapagliflozin la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 și diabet zaharat de tip 1 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu dapagliflozin la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

Linearitate

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

Grupe speciale de pacienti

Insuficiența renală

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

Insuficiența hepatică

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

Vârșnici (≥ 65 ani)

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

Copii și adolescenți

Farmacocinetica medicamentului la copii și adolescenți nu a fost studiată.

Sex

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

Rasă

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

Greutate corporală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

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

Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă, atunci când dapagliflozin a fost administrat direct la șobolani tineri între zilele 21 și 90 postnatale, dilatațiile bazinetului și tubulilor renali au fost raportate la toate dozele; expunerile puilor la cea mai mică doză testată au fost ≥ 15 ori decât doza maximă recomandată la om. Aceste observații s-au asociat cu creșteri ale greutateii rinichilor și hipertrofie renală macroscopică, observate la toate dozele administrate și dependente de doză. Dilatațiile bazinetului și tubulilor renali observate la animalele tinere nu au fost complet reversibile în perioada de recuperare de aproximativ 1 lună.

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460i)
Lactoză
Crospovidonă (E1202)
Dioxid de siliciu (E551)
Stearat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350
Talc (E553b)
Oxid galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere Alu/Alu

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

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

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

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 12 noiembrie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 august 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Forxiga 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat de 10 mg conține lactoză anhidră 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Diabet zaharat de tip 2

Forxiga este indicat la pacienții adulți pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asocieră cu dieta și programul de exerciții fizice

- în monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranței.
- în asocieră cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

Pentru rezultatele studiilor în funcție de asocierea cu alte tratamente, de efectele asupra controlului glicemic, de evenimentele cardiovasculare și de populația studiată, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

Insuficiență cardiacă

Forxiga este indicat pentru tratamentul pacienților adulți simptomatici cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Diabet zaharat de tip 2

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi.

Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Insuficiență cardiacă

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi.

În studiul DAPA-HF, dapagliflozin a fost administrat în asociere cu alte terapii pentru insuficiență cardiacă (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Tratamentul diabetului zaharat la pacienți cu insuficiență renală

Deoarece eficacitatea glicemică este dependentă de funcția renală, tratamentul cu Forxiga nu trebuie inițiat pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienți cu o rată a filtrării glomerulare [RFG] <60 ml/minut și trebuie întrerupt la pacienții cu valori ale RFG aflate persistent sub 45 ml/minut (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei pe baza funcției renale.

Tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pe baza funcției renale (vezi pct. 4.4).

Experiența cu dapagliflozin în tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/minut) este limitată.

Insuficiență hepatică

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

Pacienți cu diabet zaharat de tip 1

Forxiga 10 mg nu este recomandat în tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 (vezi pct 4.4).

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală

Tratamentul diabetului zaharat

Eficacitatea controlului glicemic al dapagliflozin este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții care au insuficiență renală moderată și probabil este absentă la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2). Din grupul subiecților cu insuficiență renală moderată (RFG < 60 ml/minut) o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin a avut reacții adverse legate de creșterea concentrației plasmatice a creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian (PTH) și hipotensiune arterială, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

Pentru îmbunătățirea controlului glicemic în tratamentul diabetului zaharat, tratamentul cu Forxiga nu trebuie inițiat la pacienți cu o RFG < 60 ml/minut și trebuie întrerupt la pacienții cu valori ale RFG aflate persistent sub 45 ml/minut. Forxiga nu a fost studiat în insuficiența renală severă (RFG < 30 ml/minut) sau în stadiul terminal al bolii renale (BRTS).

Se recomandă monitorizarea funcției renale, după cum urmează:

- Înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).
- Înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic.
- În cazul unei funcții renale cu RFG < 60 ml/minut, de cel puțin 2-4 ori pe an.

Tratamentul insuficienței cardiace

Experiența cu dapagliflozin în tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut) este limitată.

La pacienții tratați cu dapagliflozin pentru insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 2, trebuie luate în considerare tratamente hipoglicemizante suplimentare dacă valorile RFG se mențin constant sub 45 ml/minut.

Insuficiență hepatică

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

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

Din cauza mecanismului său de acțiune, dapagliflozin crește diureza, care ar putea duce la scăderea moderată a tensiunii arteriale observată în studiile clinice (vezi pct. 5.1). Aceasta poate fi mai pronunțată la pacienții cu concentrații foarte mari ale glucozei sanguine.

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

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

Cetoacidoza diabetică

Inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu risc crescut de CAD. Pacienții care pot avea risc mai mare de CAD includ pacienți cu rezervă scăzută

de celule beta-pancreatice funcționale (de exemplu, pacienți cu diabet zaharat de tip 1, pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu nivel scăzut al peptidului C sau cu diabet latent autoimun al adulților (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienți cu afecțiuni care determină aport alimentar restricționat sau deshidratare severă, pacienți pentru care dozele de insulină sunt reduse și pacienți cu necesar crescut de insulină din cauza unor afecțiuni medicale acute, intervenții chirurgicale sau abuzului de alcool etilic.

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

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

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Se preferă măsurarea valorii cetonelor din sânge, față de valoarea din urină. Tratamentul cu dapagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

Diabet zaharat de tip 2

La pacienții tratați cu inhibitori SGLT2, inclusiv dapagliflozin, au fost raportate cazuri rare de CAD, inclusiv care au pus viața pacientului în pericol și cazuri letale. În unele cazuri, prezentarea a fost atipică, cu valori ale glicemiei doar moderat crescute, sub 14 mmol/l (250 mg/dl).

La pacienții cu suspiciune sau diagnostic de CAD, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Nu este recomandată reluarea tratamentului cu un inhibitor SGLT2 la pacienții care au prezentat CAD în timpul tratamentului cu un inhibitor SGLT2, cu excepția situației în care un alt factor precipitant clar este identificat și soluționat.

Diabet zaharat de tip 1

În studiile cu dapagliflozin în diabetul zaharat de tip 1, CAD a fost raportată frecvent. Dapagliflozin 10 mg nu trebuie utilizat pentru tratament la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de fasceită necrozantă care afectează perineul (afecțiune cunoscută și ca gangrena Fournier) la pacienți de ambele sexe tratați cu inhibitori de SGLT2 (vezi pct. 4.8). Este un eveniment rar, însă grav, care poate pune în pericol viața și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. Trebuie să se țină cont de faptul că o infecție uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Forxiga și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Infecții ale tractului urinar

Excreția urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a tratamentului cu dapagliflozin trebuie luată în considerare atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.

Vârstnici (> 65 ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de apariție a depleției volumice și sunt mai susceptibili de a fi tratați cu diuretice.

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

Insuficiență cardiacă

Experiența cu dapagliflozin în insuficiența cardiacă clasa IV NYHA este limitată.

Amputații ale membrelor inferioare

O creștere a cazurilor de amputație la nivelul membrelor inferioare (în principal, a degetului de la picior) a fost observată în studiile clinice pe termen lung la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu inhibitori ai SGLT2. Nu se cunoaște dacă acest lucru constituie un efect de clasă. Este importantă consilierea pacienților cu diabet în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

Determinări urinare de laborator

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

Lactoză

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

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

Insulina și secretagogii ai insulinei

Insulina și secretagogii insulinei de tipul sulfonilureicelor, provoacă hipoglicemie. De aceea, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau secretagog al insulinei pentru reducerea riscului de hipoglicemie, în cazul administrării în asociere cu dapagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice

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

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

Efectul altor medicamente asupra dapagliflozin

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

După administrarea dapagliflozin concomitent cu rifampicină (un inductor al mai multor transportori activi și al unor enzime care contribuie la metabolizarea medicamentelor) s-a observat o scădere cu 22% a expunerii sistemice la dapagliflozin (ASC), dar fără efect semnificativ clinic asupra excreției urinare a glucozei în 24 ore. Nu se recomandă ajustarea dozelor. Nu se așteaptă un efect clinic relevant cu alți inductori (de exemplu carbamazepină, fenitoină, fenobarbital).

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

Efectul dapagliflozin asupra altor medicamente

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

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

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

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

După identificarea unei sarcini, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Diabet zaharat de tip 2

În studiile clinice efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, peste 15000 de pacienți au fost tratați cu dapagliflozin.

Evaluarea principală a profilului de siguranță și tolerabilitate a fost efectuată într-o analiză cumulativă prestabilită care a inclus 13 studii de scurtă durată (până la 24 de săptămâni) controlate cu placebo, efectuate la 2360 subiecți tratați cu dapagliflozin 10 mg și 2295 l-a care s-a administrat placebo.

În studiul efectuat cu dapagliflozin pentru evaluarea obiectivelor cardiovasculare la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (studiul DECLARE, vezi pct. 5.1), la 8574 pacienți s-a administrat dapagliflozin 10 mg și la 8569 s-a administrat placebo, pe durata unui interval median de expunere de 48 de luni. În total, au fost 30623 pacienți-ani de expunere la dapagliflozin.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în studiile clinice au fost infecțiile genitale.

Insuficiență cardiacă

În studiul efectuat cu dapagliflozin pentru evaluarea rezultatelor cardiovasculare la pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă (studiul DAPA-HF), 2368 pacienți au fost tratați cu dapagliflozin 10 mg și la 2368 s-a administrat placebo, pe durata unui interval median de expunere de 18 luni. Populația de studiu a inclus pacienți cu sau fără diabet zaharat de tip 2 și pacienți cu valori ale RFG_e ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Profilul general de siguranță pentru dapagliflozin la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost consistent cu profilul de siguranță cunoscut pentru dapagliflozin.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

Tabelul 1. Reacțiile adverse din studiile clinice controlate cu placebo^a și din experiența după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente*	Frecvente*	Mai puțin frecvente**	Rare	Foarte rare
<i>Infecții și infestări</i>		Vulvo-vaginită, balanită și infecții genitale înrudite ^{*,b,c} Infecție a tractului urinar ^{*,b,d}	Infecție fungică**		Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier) ^{b,i}
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Hipoglicemie (atunci când s-a utilizat împreună cu SU sau insulină) ^b		Depleție volemică ^{b,e} Sete**	Cetoacidoză diabetică (atunci când s-a utilizat în diabet zaharat de tip 2) ^{b,i,k}	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Amețeală			
<i>Tulburări gastrointestinale</i>			Constipație** Xerostomie**		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Erupție cutanată tranzitorie ^l			Angioedem
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Dorsalgie*			
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Disurie Poliurie ^{*,f}	Nicturie**		
<i>Tulburări ale sistemului de reproducere și ale sânelui</i>			Pruruit vulvo-vaginal** Pruruit genital**		
<i>Investigații diagnostice</i>		Creștere a hematocritului ^g Scăderea clearance-ului creatininei în timpul fazei inițiale de tratament ^b Dislipidemie ^h	Creștere a concentrației plasmatică a creatininei în timpul fazei inițiale de tratament ^{*,b} Creștere a concentrației plasmatică a ureei ^{*,b} Scăderea în greutate**		

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

^bVezi subpunctele corespunzătoare de mai jos pentru informații suplimentare.

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

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

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

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

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

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

ⁱ Vezi pct 4.4

^jReacția adversă a fost identificată în timpul supravegherii după punerea pe piață. Eruptia cutanată tranzitorie include următorii termeni preferați, enumerați în ordinea frecvenței în studii clinice: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată pustuloasă, erupție cutanată veziculară, erupție cutanată eritematoasă. În studiile active și placebo-controlate (dapagliflozin, N=5936, control, N=3403), frecvența erupției cutanate tranzitorii a fost similară pentru dapagliflozin (1,4 %) și brațele de control (1,4 %).

^kRaportate în studiul cu privire la obiective cardiovasculare la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (studiul DECLARE). Frecvența se bazează pe rata anuală.

^{*}Raportate la $\geq 2\%$ dintre subiecții și $\geq 1\%$ mai mult și la cel puțin 3 subiecți în plus tratați cu dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo.

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

Descrierea anumitor reacții adverse

Vulvo-vaginita, balanita și infecțiile genitale înrudite

În cele 13 studii de evaluare a profilului de siguranță, vulvo-vaginita, balanita și infecțiile genitale înrudite au fost raportate la 5,5% și 0,6% dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. Majoritatea infecțiilor au fost de intensitate ușoară până la moderată, iar subiecții au răspuns la tratamentul standard administrat inițial și au determinat numai în cazuri rare întreruperea tratamentului cu dapagliflozin. Aceste infecții au fost mai frecvente la femei (8,4% și 1,2% pentru dapagliflozin și, respectiv, placebo), iar subiecții cu antecedente au fost mai susceptibili de a avea o infecție recurentă.

În studiul DECLARE, numărul de pacienți cu evenimente adverse severe de tip infecții genitale a fost mic și cu incidență echilibrată: 2 pacienți în fiecare grup-grup de tratament, cu dapagliflozin și grup cu administrare de placebo.

În studiul DAPA-HF, evenimentele adverse grave asociate infecțiilor genitale nu au fost raportate de niciun pacient din grupul de tratament cu dapagliflozin și au fost raportate de un pacient din grupul cu administrare de placebo. Șapte pacienți (0,3%) au avut evenimente adverse asociate infecțiilor genitale care au dus la întreruperea tratamentului în grupul de tratament cu dapagliflozin și niciun pacient în grupul cu administrare de placebo.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de gangrenă Fournier la pacienți tratați cu inhibitori de SGLT2, inclusiv cu dapagliflozin (vezi pct. 4.4).

În studiul DECLARE, care a inclus 17160 subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și o perioadă mediană de expunere de 48 de luni, au fost raportate un număr de 6 cazuri de gangrenă Fournier, unul în grupul tratat cu dapagliflozin și 5 în grupul tratat cu placebo.

Hipoglicemia

Frecvența hipoglicemiei a depins de tipul tratamentului de fond utilizat în studiile clinice la pacienții cu diabet zaharat.

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

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

Într-un studiu cu tratament adjuvant asociat cu insulină, episoade majore de hipoglicemie au fost raportate la 0,5% și 1,0% dintre subiecții tratați cu dapagliflozin 10 mg plus insulină la săptămânile 24 și, respectiv, 104 și la 0,5% dintre subiecții din grupurile la care s-a administrat placebo plus insulină la săptămânile 24 și 104. Episoade minore de hipoglicemie au fost raportate la săptămânile 24 și 104, la 40,3% și respectiv 53,1% dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg plus insulină și la 34,0% și 41,6% dintre subiecții la care s-a administrat placebo plus insulină.

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

În studiul DECLARE, nu s-a observat un risc crescut de hipoglicemie majoră în cazul tratamentului cu dapagliflozin, comparativ cu placebo. Episoade majore de hipoglicemie au fost raportate la 58 (0,7%) dintre pacienții tratați cu dapagliflozin și la 83 (1,0%) dintre cei la care s-a administrat placebo.

În studiul DAPA-HF au fost raportate episoade de hipoglicemie severă la 4 (0,2%) pacienți atât din grupul de tratament cu dapagliflozin, cât și din grupul cu administrare de placebo și acestea au fost observate doar la pacienți cu diabet zaharat de tip 2.

Depleția volemică

În cele 13 studii de evaluare a profilului de siguranță, reacții sugestive pentru depleția volemică (incluzând cazurile raportate de deshidratare, hipovolemie sau hipotensiune arterială) au fost raportate la 1,1% și 0,7% dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo; reacții grave au apărut la < 0,2% dintre subiecți, cu o distribuție echilibrată între grupurile la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și placebo (vezi pct. 4.4).

În studiul DECLARE, numărul de pacienți cu evenimente sugestive pentru depleție volemică a fost echilibrat între brațele din studiu: 213 (2,5%) și 207 (2,4%) în brațul de tratament cu dapagliflozin și, respectiv, cu administrare de placebo. Evenimente adverse severe au fost raportate la 81 (0,9%) și 70 (0,8%) subiecți în brațul de tratament cu dapagliflozin și, respectiv, cu administrare de placebo. Incidența evenimentelor a fost în general echilibrată între brațele din studiu, indiferent de subgrupurile stabilite în funcție de vârstă, utilizarea de diuretice, valorile tensiunii arteriale și utilizarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)/blocați ai receptorilor de tip I pentru angiotensina II (BRA). La pacienții cu valori inițiale ale RFG_e < 60 ml/min/1,73 m², s-au înregistrat 19 evenimente de tip evenimente adverse severe sugestive pentru depleție volemică în grupul de tratament cu dapagliflozin și 13 evenimente în grupul cu administrare de placebo.

În studiul DAPA-HF, numărul de pacienți cu evenimente sugestive pentru depleție volemică a fost 170 (7,2%) în grupul de tratament cu dapagliflozin și 153 (6,5%) în grupul cu administrare de placebo. Numărul pacienților cu evenimente adverse grave cu simptome sugestive pentru depleție volemică a fost mai mic în grupul de tratament cu dapagliflozin (23 [1,0%]) comparativ cu administrare de placebo (38 [1,6%]). Rezultatele au fost similare indiferent de prezența diabetului zaharat sau de valorile RFG_e la momentul inițial.

Cetoacidoză diabetică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

În studiul DECLARE, cu o perioadă mediană de expunere de 48 de luni, evenimente de tip CAD au fost raportate la 27 de pacienți în grupul de tratament cu dapagliflozin 10 mg și la 12 pacienți în grupul cu administrare de placebo. Distribuția evenimentelor a fost uniformă pe durata studiului. Dintre cei 27 de pacienți cu evenimente de tip CAD din grupul de tratament cu dapagliflozin, 22 erau tratați concomitent cu insulină la momentul apariției evenimentului. Factorii care au precipitat CAD au fost cei așteptați la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.4).

În studiul DAPA-HF, au fost raportate evenimente de tip CAD la 3 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 din grupul de tratament cu dapagliflozin și nu au fost raportate la niciun pacient din grupul cu administrare de placebo.

Infecțiile tractului urinar

În cele 13 studii de evaluare a profilului de siguranță, infecțiile tractului urinar au fost raportate mai frecvent pentru dapagliflozin 10 mg, în comparație cu placebo (4,7% față de 3,5%; vezi pct 4.4). Majoritatea infecțiilor au fost ușoare până la moderate, iar subiecții au răspuns la tratamentul standard administrat inițial, și au determinat numai în cazuri rare întreruperea tratamentului cu dapagliflozin. Aceste infecții au fost mai frecvente la femei, iar subiecții cu antecedente au fost mai susceptibili de a avea o infecție recurentă.

În studiul DECLARE, evenimente severe de tip infecții de tract urinar au fost raportate mai puțin frecvent în asocieră cu dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo, 79 (0,9%) față de, respectiv, 109 (1,3%) evenimente.

În studiul DAPA-HF, numărul pacienților cu evenimente adverse grave de tip infecții de tract urinar a fost 14 (0,6%) în grupul de tratament cu dapagliflozin și 17 (0,7%) în grupul cu administrare de placebo. Câte 5 pacienți (0,2%) din fiecare grup, tratament cu dapagliflozin și administrarea de placebo, au avut evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului din cauza infecțiilor de tract urinar.

Creșterea creatininei

Reacțiile adverse referitoare la creșterea concentrației creatininei au fost grupate (de exemplu scăderea clearance-ului creatininei renale, insuficiență renală, creșterea concentrației de creatinină serică și scăderea ratei filtrării glomerulare). Din datele de siguranță cumulate din 13 studii, acest grup de reacții a fost raportat la 3,2% și 1,8% din pacienții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. La pacienții cu funcție renală ușoară sau insuficiență renală moderată (RFG_e la momentul inițial ≥ 60 ml/min/1,73 m²) acest grup de reacții fost raportat la 1,3% și 0,8% din pacienții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. Aceste reacții au fost mai frecvente

la pacienții cu RFGe la momentul inițial ≥ 30 și < 60 ml/min/1.73m² (18,5% dapagliflozin 10 mg versus 9,3% placebo).

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

În studiul DECLARE, incluzând pacienți vârstnici și cu insuficiență renală (RFGe < 60 ml/min/1,73 m²), RFGe s-a redus în timp în ambele grupuri din studiu. La 1 an, valoarea medie a RFGe a fost ușor mai mică, iar la 4 ani, valoarea medie a RFGe a fost ușor mai mare în grupul de tratament cu dapagliflozin, comparativ cu cel cu administrare de placebo.

În studiul DAPA-HF, valorile RFGe au scăzut în timp, atât în grupul de tratament cu dapagliflozin, cât și în grupul cu administrarea de placebo. Reducerea inițială a RFGe medie a fost -4,3 ml/min/1,73 m² în grupul de tratament cu dapagliflozin și -1,1 ml/min/1,73 m² în grupul cu administrare de placebo. După 20 de luni, modificarea valorilor RFGe față de momentul inițial a fost similară în grupurile de studiu: -5,3 ml/min/1,73 m² în grupul de tratament cu dapagliflozin și -4,5 ml/min/1,73 m² în grupul cu administrare de placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabet, Inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2), codul ATC: A10BK01

Mecanism de acțiune

Dapagliflozin este un inhibitor foarte puternic (K_i : 0,55 nM), selectiv și reversibil al SGLT2.

Inhibarea SGLT2 de către dapagliflozin reduce reabsorbția glucozei din filtratul glomerular la nivelul tubilor proximali, cu reducerea concomitentă a reabsorbției de sodiu, ducând la excreția urinară a glucozei și diureză osmotică. Astfel, dapagliflozin crește transportul de sodiu la nivelul tubilor distali, ceea ce se consideră că determină creșterea feedback-ului tubuloglomerular și reducerea presiunii intraglomerulare. Acest efect, în combinație cu diureza osmotică, duce la reducerea supraîncărcării volemice, scăderea tensiunii arteriale și scăderea presarcinii și postsarcinii, ceea ce poate avea efecte benefice asupra remodelării cardiace. Alte efecte includ creșterea hematocritului și scăderea greutateii corporale. Beneficiile dapagliflozin la nivel cardiovascular nu depind doar de efectul hipoglicemiant și nu se limitează la pacienții cu diabet zaharat, așa cum s-a demonstrat în studiul DAPA-HF.

Dapagliflozin îmbunătățește atât glicemia à jeun, cât și pe cea post-prandială prin reducerea reabsorbției renale a glucozei, urmată de excreția urinară a acesteia. Această excreție a glucozei (efect glicozuric) se observă după administrarea primei doze, continuă în întregul interval de 24 de ore dintre administrări și este susținută pe toată durata tratamentului. Cantitatea de glucoză eliminată de către rinichi prin acest mecanism depinde de concentrația plasmatică a glucozei și de RFG. Astfel, la pacienți cu valori normale ale glicemiei, dapagliflozin prezintă un risc mic de hipoglicemie. Dapagliflozin nu afectează producția normală endogenă de glucoză ca răspuns la hipoglicemie. Dapagliflozin acționează independent de secreția și acțiunea insulinei. Îmbunătățirea evaluării modelului homeostatic pentru funcția celulelor beta (HOMA beta-cell) a fost observată în studiile clinice efectuate cu dapagliflozin.

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

Efecte farmacodinamice

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

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Diabet zaharat de tip 2

Atât îmbunătățirea controlului glicemic, cât și reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare reprezintă părți integrante ale tratamentului adresat diabetului zaharat de tip 2.

Pentru evaluarea eficacității controlului glicemic și a siguranței Forxiga, s-au efectuat paisprezece studii clinice dublu-orb, randomizate, controlate care au inclus 7056 subiecți cu diabet zaharat de tip 2; 4737 subiecți din aceste studii au fost tratați cu dapagliflozin. Douăsprezece studii au avut o perioadă de tratament de 24 săptămâni, 8 dintre acestea cu extensii pe termen lung cuprinse între 24 și 80 săptămâni (până la o durată totală a studiului de 104 săptămâni), un studiu a avut o durată de 28 de săptămâni și un studiu a avut o durată de 52 săptămâni cu o extensie pe termen lung de 52 și 104 săptămâni (durată totală a studiului de 208 săptămâni). Durata medie a diabetului zaharat a fost cuprinsă între 1,4 și 16,9 ani. Dintre subiecți, cincizeci la sută (50%) prezentau insuficiență renală ușoară și 11% prezentau insuficiență renală moderată. Cincizeci și unu la sută (51%) dintre subiecți au fost de sex masculin, 84% de rasă albă, 8% asiatici, 4% de rasă neagră și 4% aparțineau altor grupe rasiale. Optzeci și unu la sută (81%) dintre subiecți au avut un indice de masă corporală (IMC) ≥ 27 . În plus, două studii controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni au fost efectuate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 fără un control adecvat și hipertensiune arterială.

Un studiu de evaluare a obiectivelor cardiovasculare (DECLARE) a fost efectuat cu dapagliflozin 10 mg, comparativ cu placebo, la 17160 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu sau fără boală cardiovasculară diagnosticată, pentru a determina efectul în privința evenimentelor cardiovasculare și renale.

Controlul glicemic

Monoterapie

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

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

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

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

Modificare față de valorile inițiale ^c	(-2,20, 0,25)
Diferență față de placebo ^c (Î 95%)	

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

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

^cMedia celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială

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

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

Terapie adăugată în asociere

Într-un studiu cu durata de 52 săptămâni, cu control activ, de non-inferioritate (cu o perioadă de extensie de 52 și 104 săptămâni), Forxiga a fost evaluat ca tratament adăugat, în asociere cu metformin, comparativ cu o sulfoniluree (glipizidă) ca tratament adăugat, în asociere cu metformin, la subiecți cu control glicemic inadecvat ($HbA1c > 6,5\%$ și $\leq 10\%$). Rezultatele au demonstrat o reducere medie similară a HbA1c înregistrată între momentul inițial și săptămâna 52, comparativ cu glipizidă, dovedindu-se astfel non-inferioritatea (Tabelul 3). La săptămâna 104, modificarea medie ajustată față de valorile inițiale a HbA1c a fost de -0,32% pentru dapagliflozin și de -0,14 % pentru glipizidă. La săptămâna 208, modificarea medie ajustată față de valorile inițiale a HbA1c a fost de -0,10% pentru dapagliflozin și de 0,20% pentru glipizidă. La 52, 104 și 208 săptămâni, un procent semnificativ mai mic de subiecți din grupul tratat cu dapagliflozin (3,5% ,4,3% și respectiv 5,0 %) a prezentat cel puțin un episod de hipoglicemie comparativ cu grupul tratat cu glipizidă (40,8%, 47,0% și, respectiv, 50,0%). Proporția subiecților rămași în studiu la săptămâna 104 și săptămâna 208 a fost de 56,2% și 39,7% pentru grupul tratat cu dapagliflozin și de 50,0% și 34,6% pentru grupul tratat cu glipizidă.

Tabelul 3. Rezultatele din săptămâna 52 (LOCF^a) ale unui studiu cu control activ, care a comparat dapagliflozin și glipizidă ca tratament adăugat, în asociere cu metformin

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

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

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

^cMedia celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială

^dNon-inferior comparativ cu glipizidă + metformin

*valoarea $p < 0,0001$

Dapagliflozin administrat ca tratament adăugat, în asociere cu metformin, glimepiridă, metformin în asociere cu o sulfoniluree, sitagliptină (cu sau fără metformin) sau insulină a dus la obținerea unor reduceri semnificative statistice ale HbA1c la 24 săptămâni, comparativ cu subiecții la care s-a administrat placebo ($p < 0,0001$; Tabelele 4, 5 și 6).

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

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

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

¹Metformin ≥ 1500 mg/zi;

²sitagliptină 100mg/zi

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

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

^cMedia celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială

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

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

Tabelul 5. Rezultatele studiilor controlate cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, care au urmărit dapagliflozin administrat ca terapie adăugată în asociere cu sulfoniluree (glimepiridă) sau cu metformin în asociere cu o sulfoniluree

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

¹glimepiridă 4 mg/zi;

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

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

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

^cMedia celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială

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

^eLRM: Analiza măsurătorilor longitudinale repetate

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

Tabelul 6. Rezultatele din săptămâna 24 (LOCF^a) ale unui studiu controlat cu placebo, care a urmărit dapagliflozin ca terapie adăugată la insulină (administrată singură sau împreună cu medicamente hipoglicemiente orale)

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

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

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

^cMedia celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială și prezența medicamentului hipoglicemiant oral

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

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

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

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

În asociere cu metformin la pacienți fără tratament anterior

Un număr total de 1236 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 fără tratament anterior și control inadecvat ($HbA1c \geq 7,5\%$ și $\leq 12\%$) au participat în două studii controlate activ, cu durată de 24 de săptămâni, pentru evaluarea eficacității și siguranței dapagliflozin (5 mg sau 10 mg) în asociere cu metformin la pacienți fără tratament anterior comparativ cu fiecare dintre substanțele active administrate în monoterapie.

Tratamentul cu dapagliflozin 10 mg în asociere cu metformin (până la 2000 mg pe zi) a asigurat îmbunătățirea semnificativă a HbA1c în comparație cu fiecare dintre substanțele active administrate în monoterapie (Tabel 7) și a condus la reduceri mai mari ale glicemiei *à jeun* (FPG) (comparativ cu componentele individuale) și greutății corporale (comparativ cu metformin).

Tabelul 7. Rezultatele în săptămâna 24 (LOCF^a) dintr-un studiu controlat activ, cu dapagliflozin și cu metformin, cu tratament în asociere cu dapagliflozin și metformin la pacienți fără tratament anterior

	Dapagliflozin 10 mg +	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
Parametru	metformin		
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Valoare inițială (medie)	9,10	9,03	9,03
Modificări față de valorile inițiale ^c	-1,98	-1,45	-1,44
	-0,53 [*]		
Diferența față de dapagliflozin ^c (ÎI 95%)	(-0,74, -0,32)		
	-0,54 [*]	-0,01	
Diferența față de metformin ^c (ÎI 95%)	(-0,75, -0,33)	(-0,22, 0,20)	

^aLOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (last observation carried forward) (înainte de stabilizare pentru subiecții stabiliizați).

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

^cMedia celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială.

^{*}Valoarea p < 0,0001.

Tratament în asociere cu exenatidă cu eliberare prelungită

Într-un studiu clinic cu protocol dublu-orb, controlat cu comparator activ, cu durata de 28 de săptămâni, tratamentul cu dapagliflozin în asociere cu exenatidă cu eliberare prelungită (un agonist al receptorilor GLP-1) a fost comparat cu monoterapiile cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită, la pacienți cu control glicemic inadecvat cu metformin în monoterapie (HbA1c \geq 8% și \leq 12%). În toate grupele de tratament a fost observată reducerea HbA1c față de momentul inițial. Grupul cu tratament cu dapagliflozin 10 mg în asociere cu exenatidă cu eliberare prelungită a prezentat reducere mai mare a valorilor HbA1c față de momentul inițial, comparativ cu grupurile cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită administrate individual (Tabelul 8).

Tabelul 8. Rezultatele unui studiu cu durata de 28 de săptămâni cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită administrate individual comparativ cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită administrate în asociere cu metformin (populația cu intenție de tratament)

Parametru	Dapagliflozin 10 mg QD + exenatida cu eliberare prelungită 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW + placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Valoare inițială (medie)	9,29	9,25	9,26
Modificare față de valorile inițiale ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Diferența medie în modificarea față de valorile inițiale între tratamentul combinat și fiecare medicament în parte (ÎI 95%)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Subiecți (%) care au obținut HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	92,13	90,87	89,12
Modificare față de valorile inițiale ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Diferența medie în modificarea față de valorile inițiale între tratamentul combinat și fiecare medicament în parte (ÎI 95%)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=o dată pe zi, QW=o dată pe săptămână, N=număr de pacienți, ÎI=interval de încredere.

^aMedia celor mai mici pătrate ajustată și diferența(ele) între grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea față de valorile inițiale în săptămâna 28 sunt modelate utilizând un model mixt cu măsurători repetate (MMRM) care a inclus tratamentul, regiunea, stratificarea în funcție de HbA1c la momentul inițial (< 9,0% sau ≥ 9,0%), săptămâna și tratamentul în funcție de interacțiunea săptămânală ca factori ficși și valorile inițiale covariate.

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

Toate valorile p sunt ajustate pentru multiplicitate.

Analizele au exclus măsurătorile după terapia de salvare și după întreruperea precoce a medicamentului de investigație clinică.

Glicemia à jeun

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

Tratamentul în asociere cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale FPG în săptămâna 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), comparativ cu -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) pentru dapagliflozin (p < 0,001) și -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) pentru exenatidă (p < 0,001).

Într-un studiu dedicat care a inclus subiecți diabetici cu o eRFG ≥ 45 până la < 60 ml/min/1,73 m², tratamentul cu dapagliflozin a demonstrat reduceri în ceea ce privește FPG în săptămâna 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) comparativ cu -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) pentru placebo (p=0,001).

Glicemia post-prandială

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

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

Tratamentul asociat cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale glicemiei post-prandiale la 2 ore în săptămâna 28, comparativ cu fiecare medicament în parte.

Greutatea corporală

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

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

Tratamentul asociat cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale greutateii corporale comparativ cu fiecare medicament în parte (Tabelul 8).

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

Tensiunea arterială

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

Tratamentul asociat cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale tensiunii arteriale sistolice în săptămâna 28 (-4,3 mmHg) comparativ cu dapagliflozin (-1,8 mmHg, p < 0,05) și exenatidă cu eliberare prelungită (-1,2 mmHg, p < 0,01).

În două studii controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, un total de 1062 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 fără un control adecvat și hipertensiune arterială (în ciuda tratamentului stabil preexistent cu un ACE-I sau ARB într-unul din studii și un ACE-I sau ARB plus tratament antihipertensiv suplimentar în celălalt studiu) au fost tratați cu dapagliflozin 10 mg sau placebo. În

săptămâna 12 pentru ambele studii, dapagliflozin 10 mg plus tratamentul antidiabetic obișnuit a determinat îmbunătățirea HbA1c și reducerea tensiunii sistolice controlate cu placebo cu o medie de 3,1 mmHg și, respectiv 4,3 mmHg.

Într-un studiu dedicat care a inclus subiecți diabetici cu o eRFG ≥ 45 până la < 60 ml/min/1,73 m², tratamentul cu dapagliflozin a demonstrat reduceri în ceea ce privește tensiunea arterială sistolică în săptămâna 24: -4,8 mmol/l comparativ cu -1,7 mmol/l pentru placebo (p<0,05).

Controlul glicemic la pacienți cu insuficiență renală moderată BCR 3A (RFG ≥ 45 și < 60 ml/min/1,73 m²)

Eficacitatea dapagliflozin a fost evaluată într-un studiu dedicat care a inclus subiecți diabetici cu o RFG ≥ 45 până la < 60 ml/min/1,73 m² care a avut un control glicemic inadecvat pentru îngrijirea obișnuită. Tratamentul cu dapagliflozin a dus la reduceri ale HbA1c și greutateii corporale comparativ cu placebo (Tabelul 9).

Tabelul 9. Rezultatele în săptămâna 24 într-un studiu controlat cu placebo cu dapagliflozin la pacienții diabetici cu o RFG ≥ 45 până la < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Valoare inițială (medie)	8,35	8,03
Modificare față de valorile inițiale ^b	-0,37	-0,03
Diferență față de placebo ^b (Î 95%)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	92,51	88,30
Procent față de valoarea inițială ^c	-3,42	-2,02
Diferența procentuală față de placebo ^c (Î 95%)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformin sau metformin clorhidrat au fost parte din îngrijirea obișnuită la 69,4% și 64,0% dintre pacienți pentru grupurile cu dapagliflozin și respectiv placebo.

^b Media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială

^c Derivată din media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială

* p<0,001

Pacienții cu o valoare inițială a HbA1c ≥ 9 %

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

Obiective cardiovasculare și renale

DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) a fost un studiu clinic internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat efectuat pentru a determina efectul dapagliflozin comparativ cu placebo, asupra obiectivelor cardiovasculare în condițiile adăugării la terapia actuală de fond. Toți pacienții au avut diabet zaharat de tip 2 și fie cel puțin doi factori suplimentari de risc cardiovascular (vârsta ≥ 55 de ani în cazul bărbaților sau ≥ 60 de ani în cazul femeilor și unul sau mai multe dintre următoarele: dislipidemie, hipertensiune arterială sau status de fumător actual) sau boală cardiovasculară diagnosticată.

Dintre cei 17160 de pacienți randomizați, 6974 (40,6%) au avut boală cardiovasculară diagnosticată și 10186 (59,4%) nu au avut astfel de boală. Un număr de 8582 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra tratament cu dapagliflozin 10 mg și 8578 pentru a li se administra placebo, urmărirea mediană fiind de 4,2 ani.

Vârsta medie a populației înrolate a fost de 63,9 ani, 37,4% au fost femei. Per total, la 22,4% dintre pacienți durata diabetului zaharat a fost de ≤ 5 ani, durata medie a diabetului zaharat fiind de 11,9 ani. Valoarea medie a HbA1c a fost de 8,3%, iar valoarea medie a IMC a fost de 32,1 kg/m².

La momentul inițial, 10,0% dintre pacienți au prezentat insuficiență cardiacă în antecedente. Valoarea medie a RFG_e a fost de 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4% dintre pacienți au avut o valoare a RFG_e < 60 ml/min/1,73 m², iar 30,3% dintre pacienți au prezentat micro- sau macroalbuminurie (raport urinar albumină- creatinină [RUAC] între ≥ 30 și ≤ 300 mg/g sau, respectiv, > 300 mg/g).

Majoritatea pacienților (98%) utiliza unul sau mai multe medicamente antidiabetice la momentul inițial, incluzând metformin (82,0%), insulină (41%) și sulfoniluree (43%).

Criteriile principale au fost intervalul de timp până la primul eveniment compozit de tip deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic (evenimente adverse cardiovasculare majore) și intervalul de timp până la primul eveniment compozit de tip spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară. Criteriile secundare au fost un criteriu compozit de tip renal și mortalitate de orice cauză.

Evenimente adverse cardiovasculare majore

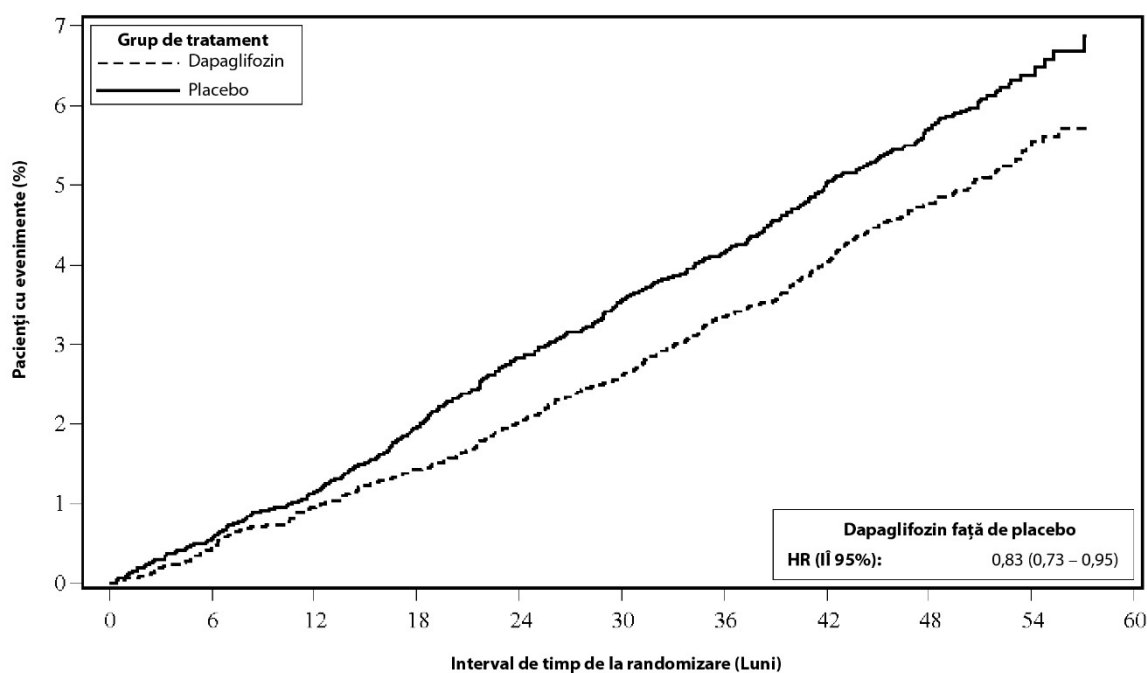
Dapagliflozin 10 mg a demonstrat non-inferioritate comparativ cu placebo în ceea ce privește criteriul compozit de tip deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic (valoare p unidirecțională $< 0,001$).

Insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară

Dapagliflozin a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în ceea ce privește prevenirea criteriului compozit de spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară (Figura 1). Diferența asociată efectului terapeutic a fost determinată de incidența spitalizării pentru insuficiență cardiacă, fără diferențe în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară (Figura 2).

Beneficiul terapeutic al dapagliflozin comparativ cu placebo a fost observat atât la pacienții cu boală cardiovasculară diagnosticată cât și la cei fără boală cardiovasculară diagnosticată, precum și la pacienții cu sau fără insuficiență cardiacă la momentul inițial și a fost constant între subgrupurile cheie, stabilite în funcție de vârstă, sex, gradul funcției renale (RFG_e) și regiune.

Figura 1: Intervalul de timp până la apariția evenimentului de tip spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară



Pacienți la risc

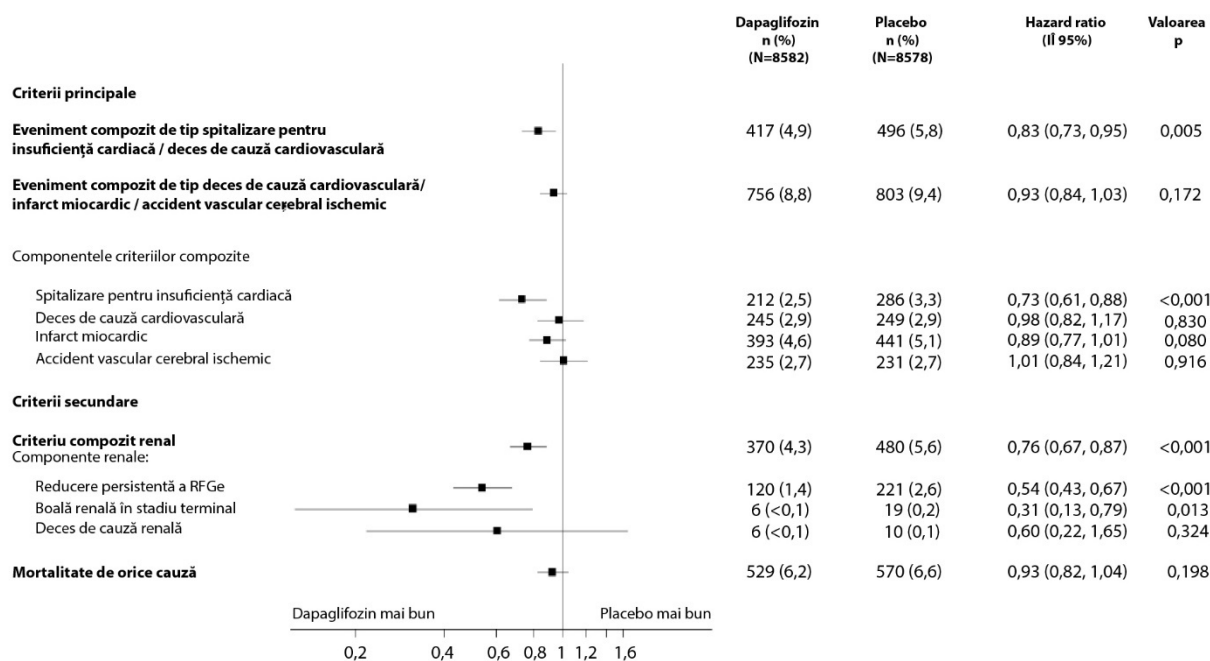
Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Pacienții la risc reprezintă numărul de pacienți la risc la începutul perioadei.

HR=Hazard ratio (Rata de risc) ÎI= interval de încredere.

Rezultatele pentru obiectivele principale și secundare sunt prezentate în Figura 2. Superioritatea dapagliflozin față de placebo nu a fost demonstrată pentru evenimentele tip MACE ($p=0,172$). Obiectivul compozit renal și mortalitatea de orice cauză nu au fost deci evaluate în cadrul testelor de confirmare.

Figura 2: Efectele tratamentului în ceea ce privește criteriile compozite principale și componentele acestora și pentru criteriile secundare și componentele acestora



Criteriul compozit renal definit ca: scădere persistentă confirmată $\geq 40\%$ a RFGe la RFGe <60 ml/min/1,73 m² și/sau boală renală în stadiu terminal (dializă ≥ 90 de zile sau transplant renal, valoare persistentă confirmată a RFGe < 15 ml/min/1,73 m²) și/sau deces de cauză renală sau cardiovasculară.

Valorile p sunt bidirecționale. Valorile p pentru criteriile compozite secundare și pentru componentele unice sunt nominale. Intervalul de timp până la primul eveniment a fost analizat într-un model Cox al hazardului proporțional. Numărul de prime evenimente pentru componentele unice reprezintă numărul real de prime evenimente pentru fiecare componentă și nu se însumează la numărul de evenimente din criteriul compozit.

ÎÎ= interval de încredere.

Nefropatie

Dapagliflozin a redus incidența evenimentelor criteriului compozit de scădere persistentă confirmată a RFGe, boală renală în stadiu terminal, deces de cauză renală sau cardiovasculară. Diferența între grupuri a fost determinată de reducerea incidenței evenimentelor renale: scădere persistentă a RFGe, boală renală în stadiu terminal și deces de cauză renală (Figura 2).

Rata de risc (RR) pentru intervalul de timp până la apariția nefropatiei (reducere susținută a RFGe, boală renală în stadiu terminal și deces de cauză renală) a fost de 0,53 (ÎÎ 95%, 0,43, 0,66) pentru dapagliflozin, comparativ cu placebo.

În plus, dapagliflozin a redus apariția cazurilor noi de albuminurie susținută (RR 0,79 [95% ÎÎ 0,72, 0,87]) și a condus la o reducere mai mare a macroalbuminuriei (RR 1,82 [95% ÎÎ 1,51, 2,20]), comparativ cu placebo.

Insuficiență cardiacă

Dapagliflozin și Prevenția Evoluției Nefavorabile în Insuficiența Cardiacă (DAPA-HF) a fost un studiu internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți cu insuficiență cardiacă (clasa II-IV conform clasificării Asociației de cardiologie din New York [NYHA]) cu fracție de ejecție redusă (fracția de ejecție a ventriculului stâng [FEVS] $\leq 40\%$), pentru a determina efectul dapagliflozin în asociere la terapia standard de fond asupra incidenței decesului de cauză cardiovasculară și agravării insuficienței cardiace, comparativ cu placebo.

Din cei 4744 de pacienți, 2373 au fost randomizați în grupul de tratament cu dapagliflozin 10 mg și 2371 în grupul cu administrare de placebo, perioada mediană de urmărire fiind de 18 luni. Vârsta

medie a populației din studiu a fost de 66 de ani, 77% au fost pacienți de sex masculin.

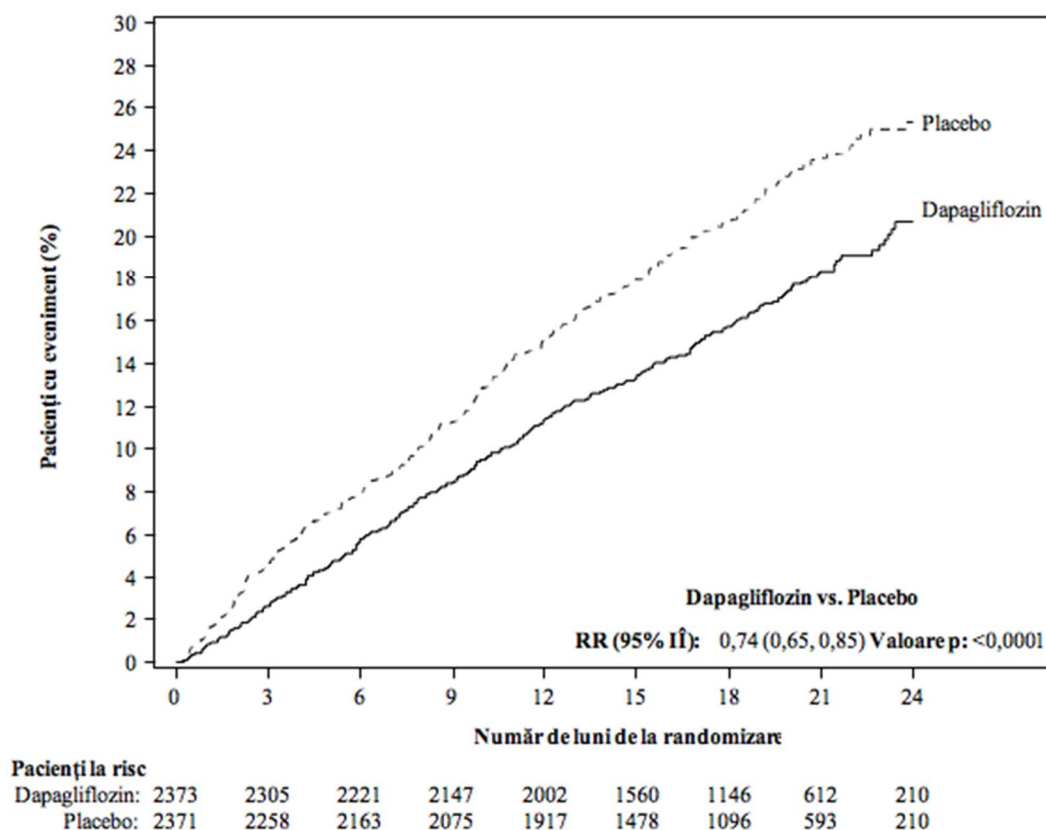
La momentul inițial, 67,5% dintre pacienți au fost clasificați în clasa II NYHA, 31,6% în clasa III NYHA și 0,9% în clasa IV NYHA, FEVS mediană a fost 32%, 56% dintre pacienți aveau insuficiență cardiacă de cauză ischemică, 36% non-ischemică și 8% au avut etiologie necunoscută. În fiecare grup de tratament, 42% dintre pacienți au avut antecedente de diabet zaharat de tip 2 și la un procent suplimentar de 3% dintre pacienții din fiecare grup s-a stabilit diagnosticul de diabet zaharat de tip 2 pe baza valorii HbA1c $\geq 6,5\%$ atât la momentul înrolării, cât și al randomizării. Pacienții urmau tratament standard; 94% dintre pacienți erau tratați cu IECA, BRA sau inhibitori ai receptorilor angiotensinei și neprilizinei (IRAN, 11%), 96% cu beta-blocante, 71% cu antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi (ARM), 93% cu diuretice și 26% au avut un dispozitiv implantat.

Pacienții cu RFGc ≥ 30 ml/min/1,73 m² la momentul înrolării au fost incluși în studiu. Valoarea medie a RFGc a fost 66 ml/min/1,73 m², 41% dintre pacienți au avut RFGc < 60 ml/min/1,73 m² și 15% au avut RFGc < 45 ml/min/1,73 m².

Deces de cauză cardiovasculară și agravarea insuficienței cardiace

Dapagliflozin a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în ceea ce privește prevenirea evenimentelor din cadrul criteriului compus care include deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau consultație de urgență din cauza insuficienței cardiace (RR 0,74 [95% ÎI 0,65, 0,85], $p < 0,0001$). Efectul a fost observat precoce și a fost susținut pe toată durata studiului (Figura 3).

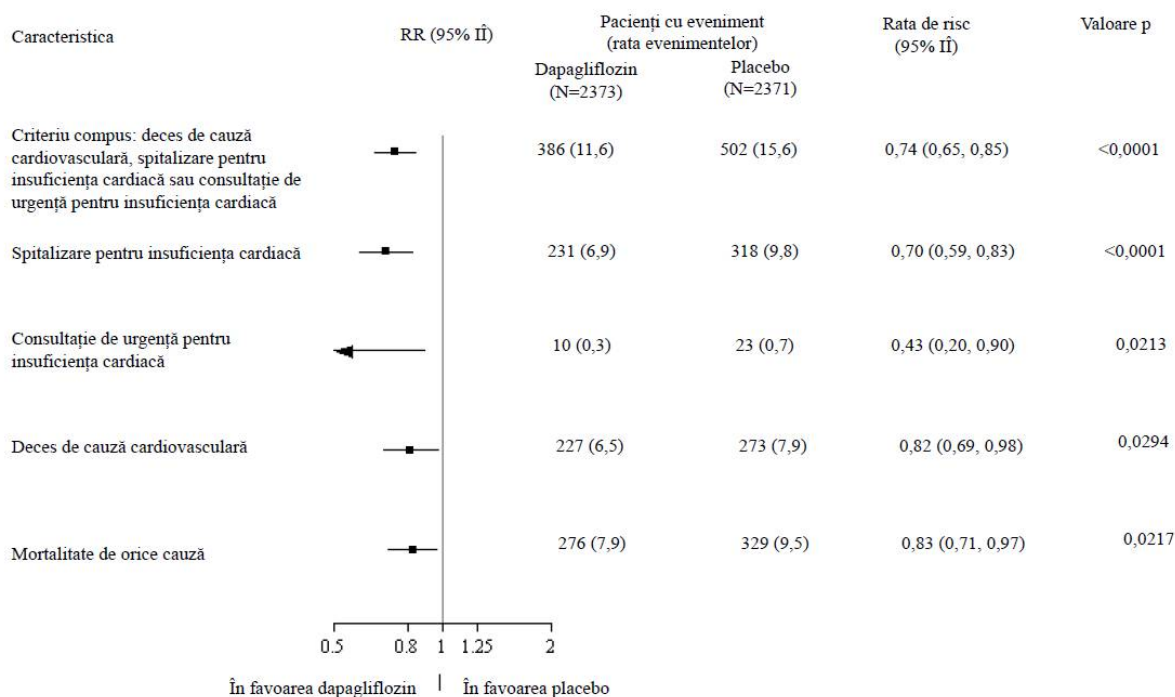
Figura 3: Intervalul de timp până la apariția evenimentelor din cadrul criteriului compus, deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau consultație de urgență din cauza insuficienței cardiace



O consultație de urgență din cauza insuficienței cardiace a fost definită ca o evaluare urgentă, neplanificată, de către un medic, de exemplu, într-un departament de primiri urgențe și care a necesitat tratament pentru agravarea insuficienței cardiace (altul decât doar creșterea dozelor diureticelor cu administrare orală). Pacienții la risc reprezintă numărul de pacienți cu risc la începutul perioadei.

Toate cele trei componente ale criteriului compus principal au contribuit individual la efectul tratamentului (Figura 4). Au fost puține consultații de urgență din cauza insuficienței cardiace.

Figura 4: Efectele tratamentului asupra criteriului compus principal, componentele acestuia și mortalitatea de orice cauză



O consultație de urgență din cauza insuficienței cardiace a fost definită ca o evaluare urgentă, neplanificată, de către un medic, de exemplu, într-un departament de primiri urgente și care a necesitat tratament pentru agravarea insuficienței cardiace (altul decât doar creșterea dozelor diureticelor administrate oral).

Numărul primelor evenimente pentru componentele individuale reprezintă numărul actual al primelor evenimente pentru fiecare component și nu se adaugă la numărul de evenimente raportate pentru criteriul compus.

Ratele evenimentelor sunt prezentate ca număr de subiecți cu eveniment la 100 de pacienți-an de urmărire.

Valorile p pentru componentele individuale și mortalitatea de orice cauză sunt nominale.

Dapagliflozin a redus, de asemenea, numărul total de spitalizări din cauza insuficienței cardiace (prima spitalizare și următoarele) și al deceselor de cauză cardiovasculară; au fost 567 de evenimente în grupul de tratament cu dapagliflozin, versus 742 de evenimente în grupul cu administrare de placebo (RR 0,75 [ÎI 95% 0,65, 0,88]; p=0,0002).

Beneficiul tratamentului cu dapagliflozin a fost observat la pacienții cu insuficiență cardiacă cu sau fără diabet zaharat de tip 2. Dapagliflozin a redus incidența evenimentelor din cadrul criteriului compus principal, deces de cauză cardiovasculară și agravare a insuficienței cardiace cu RR de 0,75 (ÎI 95% 0,63, 0,90) la pacienții cu diabet zaharat și 0,73 (ÎI 95% 0,60, 0,88) la pacienții fără diabet zaharat.

De asemenea, beneficiul tratamentului cu dapagliflozin față de placebo în ceea ce privește criteriul compus a fost consistent în alte subgrupuri importante, inclusiv în funcție de terapia concomitentă pentru insuficiență cardiacă, funcție renală (RFGe), vârstă, sex și regiune geografică.

Rezultate raportate de pacienți - simptome de insuficiență cardiacă

Efectul tratamentului cu dapagliflozin asupra simptomelor de insuficiență cardiacă a fost evaluat prin Scorul total al simptomelor evaluat cu ajutorul chestionarului *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ-TSS), care măsoară frecvența și severitatea simptomelor de insuficiență cardiacă, inclusiv fatigabilitate, edeme periferice, dispnee și ortopnee. Scorul variază între 0 și 100,

scorul mai mare indicând o stare de sănătate mai bună.

Tratamentul cu dapagliflozin a determinat un beneficiu semnificativ statistic și clinic față de placebo asupra simptomelor de insuficiență cardiacă, măsurat pe baza modificării KCCQ-TSS în luna 8 față de momentul inițial (raport de câștig 1,18 [Î 95% 1,11, 1,26]; $p < 0,0001$). Atât frecvența cât și încărcătura simptomelor au contribuit la rezultate. Beneficiul a fost observat atât în reducerea simptomelor de insuficiență cardiacă, cât și în prevenirea agravării simptomelor de insuficiență cardiacă.

În analiza datelor de la pacienții cu răspuns, proporția de pacienți cu îmbunătățire semnificativă clinic pe baza KCCQ-TSS la 8 luni față de momentul inițial, definit ca 5 puncte sau mai mult, a fost mai mare pentru grupul de tratament cu dapagliflozin, comparativ cu placebo. Proporția de pacienți cu agravare semnificativă clinic, definită ca 5 puncte sau mai mult, a fost mai scăzută în grupul de tratament cu dapagliflozin, comparativ cu placebo. Beneficiile observate cu dapagliflozin s-au menținut și după aplicarea unor valori prag mai stricte pentru o modificare semnificativă clinic mai amplă (Tabelul 10).

Tabelul 10. Numărul și procentul de pacienți cu îmbunătățire și agravare semnificativă clinic pe baza KCCQ-TSS la 8 luni

Modificare față de momentul inițial la 8 luni:	Dapagliflozin 10 mg n ^a =2086	Placebo n ^a =2062	Raportul cotelor ^c (95% Î)	Valoare p ^f
	n (%) îmbunătățit ^b	n (%) îmbunătățit ^b		
Îmbunătățire				
≥ 5 puncte	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06, 1,22)	0,0002
≥ 10 puncte	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05, 1,22)	0,0018
≥ 15 puncte	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01, 1,19)	0,0300
Agravare				
	n (%) agravat ^d	n (%) agravat ^d	Raportul cotelor ^c (95% Î)	Valoare p ^f
≥ 5 puncte	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78, 0,89)	<0,0001
≥ 10 puncte	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79, 0,92)	<0,0001

^a Număr de pacienți cu KCCQ-TSS evaluat sau care au decedat înainte de 8 luni.

^b Număr de pacienți care au avut o îmbunătățire observată de cel puțin 5, 10 sau 15 puncte față de momentul inițial. Pacienții care au decedat înainte de momentul de referință au fost considerați fără îmbunătățire.

^c Pentru îmbunătățire, raportul cotelor > 1 este în favoarea dapagliflozin 10 mg.

^d Număr de pacienți care au avut o agravare de cel puțin 5 sau 10 puncte față de momentul inițial. Pacienții care au decedat înainte de momentul de referință au fost considerați ca agravați.

^e Pentru agravare, raportul cotelor < 1 este în favoarea dapagliflozin 10 mg.

^f Valorile p sunt nominale.

Nefropatie

Au fost puține evenimente din sfera criteriului compus cu privire la funcția renală (reducere confirmată și susținută a RFGe ≥ 50%, BRST sau deces de cauză renală); incidența a fost de 1,2% în grupul de tratament cu dapagliflozin și de 1,6% în grupul cu administrare de placebo.

Copii și adolescenți

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

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu dapagliflozin la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

Linearitate

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

Grupe speciale de pacienti

Insuficiența renală

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

Insuficiența hepatică

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

Vârșnici (≥ 65 ani)

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

Copii și adolescenți

Farmacocinetica medicamentului la copii și adolescenți nu a fost studiată.

Sex

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

Rasă

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

Greutate corporală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

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

Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă, atunci când dapagliflozin a fost administrat direct la șobolani tineri între zilele 21 și 90 postnatale, dilatațiile bazinetului și tubulilor renali au fost raportate la toate dozele; expunerile puilor la cea mai mică doză testată au fost ≥ 15 ori decât doza maximă recomandată la om. Aceste observații s-au asociat cu creșteri ale greutateii rinichilor și hipertrofie renală macroscopică, observate la toate dozele administrate și dependente de doză. Dilatațiile bazinetului și tubulilor renali observate la animalele tinere nu au fost complet reversibile în perioada de recuperare de aproximativ 1 lună.

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460i)
Lactoză
Crospovidonă (E1202)
Dioxid de siliciu (E551)
Stearat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350
Talc (E553b)
Oxid galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere Alu/Alu

Ambalaj cu 10 comprimate filmate în blistere neperforate.

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

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

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

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

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

EU/1/12/795/011 10 comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 12 noiembrie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 august 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suedia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

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

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Forxiga 5 mg comprimate

Diabet zaharat de tip 1: Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

Diabet zaharat de tip 2: Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă: Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

Forxiga 10 mg comprimate

Diabet zaharat de tip 2: Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă: Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

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

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

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

- **Măsuri suplimentare de minimizare a riscului**

Înainte de lansarea unei noi indicații la adulți pentru dapagliflozin pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 insuficient controlat ca terapie adăugată la administrarea de insulină la pacienții cu $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$, când insulina în monoterapie nu asigură un control glicemic corespunzător, în pofida terapiei optime cu insulină, în fiecare Stat Membru, DAPP trebuie să agreeze împreună cu Autoritatea Națională de Reglementare conținutul și formatul materialelor educaționale, inclusiv comunicările din presă, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului de minimizare a riscului.

Materialele educaționale au scopul de a oferi recomandări despre cum se abordează riscul cetoacidozei diabetice (CAD) la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare Stat Membru unde dapagliflozin este comercializat pentru diabetul zaharat de tip 1, toți profesioniștii în domeniul sănătății și pacienții/apartinătorii care sunt de așteptat să prescrie, elibereze sau utilizeze medicamentul au acces la:

- Ghidul destinat profesioniștilor în domeniul sănătății, inclusiv lista de verificare a medicului prescriptor
- Ghidul pacientului/apartinătorului
- Cardul de avertizare al pacientului

Ghidul destinat profesioniștilor în domeniul sănătății, inclusiv lista de verificare a medicului prescriptor trebuie să conțină următoarele elemente principale:

- Dapagliflozin nu este un înlocuitor pentru insulină (și nu modifică sensibilitatea la insulină).
- Riscul CAD este crescut de tratamentul cu dapagliflozin.
- În timpul tratamentului cu dapagliflozin, valoarea glicemiei nu va reflecta în mod corespunzător necesarul de insulină și CAD poate să apară la pacienții tratați cu dapagliflozin chiar și la valori ale glicemiei mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl). De aceea, monitorizarea glicemiei trebuie completată cu monitorizarea valorii cetonelor.
- La pacienții cu CAD și glicemie în interval euglicemic poate fi necesară administrarea de glucoză în plus față de tratamentul standard de îngrijire pentru CAD iar administrarea de dapagliflozin trebuie oprită dacă apare CAD.
- Recomandări pentru medici cu privire la evaluarea eligibilității pacientului pentru tratamentul cu dapagliflozin, de exemplu criteriile de selecție a pacientului, inclusiv aderența la tratamentul cu insulină și valorile-prag ale insulinei, valoare a beta-hidroxibutirat $< 0,6 \text{ mmol/l}$ sau valori ale cetonelor în urină $< 1+$, $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$, absența factorilor de risc pentru CAD.
- Recomandări pentru medici de evaluare a pregătirii și implicării pacienților în auto-monitorizarea valorii cetonelor înainte și în timpul tratamentului.
- Sumarul recomandărilor pentru pacienți, în special în ceea ce privește citirea măsurătorilor valorilor cetonelor din sânge și modul de abordare a zilelor cu probleme medicale.
- Pentru utilizatorii pompelor de insulină: prescrierea dapagliflozin este limitată la pacienții cu experiență în utilizarea pompei, care cunosc strategiile de identificare a problemelor frecvente care apar frecvent atunci când se întrerupe furnizarea insulinei prin pompă în cazul insuficienței pompei.
- Consilierea pacientului și evaluarea aderenței la monitorizarea valorii cetonelor, în același timp cu stabilirea valorii inițiale de cetone, cu 1-2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului și confirmarea că pacientul:
 - A fost informat/instruit referitor la testarea cetonelor și interpretarea/luarea măsurilor pe baza rezultatelor testării
 - Dorește/poate să efectueze testarea valorii cetonelor conform recomandărilor
 - Este informat corespunzător despre modul de abordare a zilelor cu probleme medicale

- Asigurarea faptului că pacientul primește terapie optimă cu insulină înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin.
- Tratamentul cu dapagliflozin trebuie oprit temporar înainte de efectuarea procedurilor chirurgicale sau în cazul spitalizării pentru afecțiuni acute grave.
- Dacă terapia adăugată cu dapagliflozin determină reducerea importantă a necesarului de insulină, trebuie luată în considerare oprirea dapagliflozin, în vederea evitării riscului crescut de CAD.

Ghidul destinat pacientului/aparținătorului trebuie să conțină următoarele elemente principale:

- Dapagliflozin nu este un înlocuitor pentru insulină
- CAD poate să apară la pacienții tratați cu dapagliflozin chiar și la valori ale glicemiei mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl), de exemplu o explicație a conceptului de CAD cu glicemie în interval euglicemic
- Semnele/simptomele CAD – dacă nu este abordată în mod corespunzător, CAD poate fi severă și letală
- Cum se măsoară valoarea cetonelor, cum se interpretează rezultatele și ce trebuie făcut în cazul hipercetonemiei/CAD (se contactează imediat profesionistul în domeniul sănătății dacă valoarea beta-hidroxibutiratului >0,6 mmol/l cu simptome prezente sau dacă valoarea beta-hidroxibutiratului >1,5 mmol/l cu sau fără simptome prezente)
- Reducerea dozei de insulină în timpul tratamentului trebuie efectuată numai când este necesar în vederea prevenirii hipoglicemiei și trebuie efectuată cu prudență pentru a evita cetoza și CAD
- Nu se încep restricții calorice sau restricții de carbohidrați în timpul tratamentului

Cardul de avertizare al pacientului trebuie să conțină următoarele elemente principale:

- Cardul de avertizare al pacientului trebuie arătat oricărui profesionist în domeniul sănătății care este consultat.
- CAD poate apărea la pacienții tratați cu dapagliflozin chiar și la valori ale glicemiei mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Semnele/simptomele CAD
- Pacienților cu CAD cu glicemie în interval euglicemic trebuie să li se administreze glucoză, insulină și lichide pentru CAD, iar tratamentul cu dapagliflozin trebuie oprit.
- Tratamentul cu dapagliflozin trebuie oprit temporar înainte de efectuarea procedurilor chirurgicale sau în cazul spitalizării pentru afecțiuni acute grave.
- Detaliile de contact ale medicului care a prescris dapagliflozin și numele pacientului.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare:**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): în vederea estimării incidenței CAD la utilizatorii de dapagliflozin cu DZ1 după implementarea materialelor de minimizare a riscului în Europa, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu observațional de tip cohortă utilizând sursele de date existente în țările din Europa în care dapagliflozin se va lansa cu indicația în DZ1.	31/12/2026

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

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

Forxiga 5 mg comprimate filmate
dapagliflozin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimate filmate

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

forxiga 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

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

BLISTERE PERFORATE PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE 5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Forxiga 5 mg comprimate
dapagliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

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

BLISTER NEPERFORAT DE TIP CALENDAR 5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Forxiga 5 mg comprimate
dapagliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni Marți Miercuri Joi Vineri Sâmbătă Duminică

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

Forxiga 10 mg comprimate filmate
dapagliflozin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimate filmate

10 comprimate filmate

14 comprimate filmate

28 comprimate filmate

30x1 comprimate filmate

90x1 comprimate filmate

98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/795/006 14 comprimate filmate
EU/1/12/795/007 28 comprimate filmate
EU/1/12/795/008 98 comprimate filmate
EU/1/12/795/009 30 x 1 (unitate dozată) comprimate filmate
EU/1/12/795/010 90 x 1 (unitate dozată) comprimate filmate
EU/1/12/795/011 10 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

forxiga 10 mg

17 IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

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

BLISTERE PERFORATE PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE 10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Forxiga 10 mg comprimate
dapagliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

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

BLISTER NEPERFORAT DE TIP CALENDAR 10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Forxiga 10 mg comprimate
dapagliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni Marți Miercuri Joi Vineri Sâmbătă Duminică

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

BLISTER NEPERFORAT 10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Forxiga 10 mg comprimate
dapagliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Forxiga 5 mg comprimate filmate dapagliflozin

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Forxiga și pentru ce se utilizează

Ce este Forxiga

Forxiga conține substanța activă dapagliflozin. Aceasta aparține unei grupe de medicamente numite „inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2)”. Acestea acționează prin blocarea proteinei SGLT2 de la nivelul rinichilor dumneavoastră. Prin blocarea acestei proteine, excesul de zahăr din sânge (glucoză), sare (sodiu) și apă sunt eliminate din corpul dumneavoastră prin urină.

Pentru ce se utilizează Forxiga

Forxiga este utilizat la pacienții adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) pentru a trata:

- **Diabetul zaharat de tip 1**
 - la pacienții supraponderali sau obezi.
 - dacă diabetul dumneavoastră zaharat de tip 1 nu poate fi controlat numai cu insulină.
 - Forxiga se utilizează împreună cu insulină.
- **Diabetul zaharat de tip 2**
 - dacă diabetul dumneavoastră zaharat de tip 2 nu poate fi controlat prin dietă și exerciții fizice.
 - Forxiga poate fi utilizat singur sau împreună cu alte medicamente folosite pentru a trata diabetul zaharat.
 - Este important să continuați să urmați recomandările referitoare la dietă și exerciții fizice pe care vi le-au dat medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.
- **Insuficiența cardiacă**
 - la pacienții cu simptome determinate de afectarea funcției de pompă a inimii.

Ce este diabetul zaharat și cum ajută Forxiga?

Există două tipuri de diabet zaharat:

- În diabetul zaharat de tip 1 organismul produce cu greu puțină insulină.
- În diabetul zaharat de tip 2 organismul nu produce suficientă insulină sau nu poate utiliza corespunzător insulina produsă.

- În ambele tipuri de diabet, acest lucru duce la creșterea cantității de zahăr din sânge. Aceasta poate duce la apariția unor probleme grave, cum sunt bolile de inimă sau de rinichi, pierderea vederii și reducerea circulației sângelui la nivelul brațelor și picioarelor.
- Forxiga acționează prin eliminarea excesului de zahăr din corpul dumneavoastră. De asemenea, dacă aveți diabet zaharat de tip 2, poate ajuta la prevenirea bolilor de inimă.

Ce este insuficiența cardiacă și cum ajută Forxiga?

- Acest tip de insuficiență cardiacă apare când inima este slăbită și nu poate pompa suficient sânge în plămâni și restul corpului. Acest lucru poate duce la apariția unor probleme medicale grave și la necesitatea de îngrijire medicală în spital.
- Cele mai frecvente simptome ale insuficienței cardiace sunt senzația de lipsă de aer, senzația de oboseală sau senzația constantă de oboseală marcată și umflarea gleznelor.
- Forxiga ajută la protejarea inimii, care nu va fi mai slăbită și vă ameliorează simptomele. Poate reduce necesitatea de a merge la spital și poate ajuta anumiți pacienți să trăiască mai mult.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Forxiga

Nu luați Forxiga

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

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului sau prezentați-vă imediat la cel mai apropiat spital:

Cetoacidoză diabetică:

- Dacă aveți diabet zaharat și prezentați greață sau vărsături, durere abdominală, senzație de sete excesivă, respirație rapidă și profundă, stare de confuzie, stare neobișnuită de somnolență sau oboseală, respirație cu miros dulceag, gust metalic sau dulceag în gură sau modificare de miros a urinei sau a transpirației sau scădere rapidă în greutate.
- Simptomele de mai sus pot fi semnul unei “cetoacidoze diabetice” - o problemă gravă, care câteodată poate pune viața în pericol, pe care o puteți dobândi în evoluția diabetului zaharat din cauza concentrațiilor crescute de „corpi cetonici” în urină sau sânge, identificate prin teste.
- Riscul dezvoltării cetoacidozei diabetice poate crește din cauza prelungirii perioadei de post alimentar, consumului excesiv de alcool etilic, deshidratării, reducerii bruște a dozei de insulină sau necesarului crescut de insulină în urma intervențiilor chirurgicale importante sau a bolilor serioase.
- Atunci când sunteți tratat cu Forxiga, cetoacidoza diabetică poate să apară chiar dacă aveți glicemia normală.
- Riscul de cetoacidoză diabetică este diferit în cele două tipuri de diabet:
 - în diabetul zaharat de tip 2 este rar.
 - în diabetul zaharat de tip 1 riscul este mai mare – aceasta deoarece organismul dumneavoastră produce cu greu insulină, iar cetoacidoza diabetică poate să apară la scăderea bruscă a dozei de insulină (de exemplu, la omiterea injecțiilor de insulină sau dacă penul sau pompa dumneavoastră de insulină au probleme).

Dacă aveți diabet zaharat de tip 1:

- Discutați cu medicul dumneavoastră despre riscul de cetoacidoză diabetică înainte să începeți tratamentul cu Forxiga.
 - Medicul dumneavoastră vă va spune când este nevoie să vă măsurați valoarea cetonelor din sânge sau urină și ce trebuie să faceți când valoarea cetonelor este mare:
 - Când valoarea cetonelor este între 0,6 și 1,5 mmol/l (sau un rezultat + pentru cetone în urină) este necesar să vă administrați doze suplimentare de insulină, să beți apă și dacă glicemia este în limite normale sau mai mică, este necesar să mâncați carbohidrați.
- Măsurați din nou valoarea cetonelor peste 2 ore. Solicitați consult medical imediat și

opriți administrarea de Forxiga dacă valoarea mare a cetonelor persistă și sunt prezente simptome.

- La o valoare a cetonelor mai mare de 1,5 până la 3,0 mmol/l (sau un rezultat ++ pentru cetone în urină) este posibil să apară cetoacidoza diabetică, solicitați asistență medicală imediată și opriți administrarea de Forxiga. Este necesar să vă administrați doze suplimentare de insulină, să beți apă și, dacă glicemia este în limite normale sau mai mică, este necesar să mâncați carbohidrați. Măsurați din nou valoarea cetonelor peste 2 ore.
- La o valoare a cetonelor mai mare de 3,0 mmol/l (rezultat +++ pentru cetone în urină) probabil aveți cetoacidoză diabetică, mergeți imediat la camera de gardă și opriți administrarea de Forxiga. Este necesar să vă administrați doze suplimentare de insulină, să beți apă și, dacă glicemia este în limite normale sau mai mică, este necesar să mâncați carbohidrați.

Dacă aveți o suspiciune că aveți cetoacidoză diabetică, adresați-vă unui medic sau prezentați-vă imediat la cel mai apropiat spital și nu mai luați acest medicament.

Fasceită necrozantă care afectează perineul:

- Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți o asociere de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, înroșire sau umflare la nivelul zonei organelor genitale sau a zonei dintre organele genitale și anus, însoțite de febră sau stare generală de rău. Aceste simptome pot fi un semn de infecție rară, dar gravă, care poate pune în pericol chiar viața, denumită fasceită necrozantă care afectează perineul sau gangrenă Fournier, infecție care distruge țesutul de sub piele. Gangrena Fournier trebuie tratată imediat.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Forxiga:

- dacă aveți diabet zaharat și o problemă la nivelul rinichilor – medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați un medicament suplimentar sau un alt medicament pentru a controla nivelul de zahăr din sânge.
- dacă aveți diabet zaharat de tip 1 și insuficiență cardiacă - medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați alt medicament pentru insuficiență cardiacă.
- dacă aveți o problemă la nivelul ficatului.
- dacă sunteți sub tratament cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale (antihipertensive) și aveți antecedente de tensiune arterială mică (hipotensiune arterială). Mai multe informații vă sunt oferite mai jos, la punctul ‘Forxiga împreună cu alte medicamente’.
- dacă aveți cantități foarte mari ale zahărului în sângele dumneavoastră care pot duce la deshidratare (pierderea unei cantități prea mari de lichide din organism). Semnele prin care se poate manifesta deshidratarea sunt enumerate la punctul 4. Înainte să luați Forxiga, spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste semne.
- dacă aveți sau începeți să aveți greață (stare de rău), vărsături sau febră sau dacă nu puteți să mâncați sau să consumați lichide. Aceste manifestări pot provoca deshidratare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să opriți tratamentul cu Forxiga până vă reveniți pentru a preveni deshidratarea.
- dacă aveți deseori infecții ale tractului urinar.

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

Diabetul zaharat și îngrijirea picioarelor

Dacă aveți diabet zaharat, este important să vă verificați picioarele în mod regulat și să urmați sfaturile privind îngrijirea picioarelor oferite de personalul medical.

Funcția renală

Dacă aveți diabet zaharat, rinichii dumneavoastră trebuie să fie evaluați înainte de a începe să luați și în timpul tratamentului cu acest medicament.

Glucoza din urină

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

Copii și adolescenți

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

Forxiga împreună cu alte medicamente

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

În special, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați un medicament utilizat pentru eliminarea apei din organism (diuretic).
- dacă aveți diabet zaharat de tip 2 și luați alte medicamente care reduc cantitatea de zahăr din sângele dumneavoastră, de tipul insulinei sau al unui medicament "sulfonilureic". Medicul dumneavoastră poate să reducă dozele acestor alte medicamente, pentru a preveni scăderea exagerată a cantității de zahăr din sânge (hipoglicemie).

Dacă luați Forxiga pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1, este important să continuați administrarea de insulină.

Sarcina și alăptarea

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

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă doriți să alăptați sau alăptați în timp ce luați acest medicament. Nu folosiți Forxiga dacă alăptați. Nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele uman.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Forxiga nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Administrarea acestui medicament împreună cu alte medicamente numite sulfonilureice sau împreună cu insulină poate duce la scăderi exagerate ale cantităților de zahăr din sânge (hipoglicemie), care poate cauza simptome cum sunt tremurături, transpirații și tulburări de vedere și poate afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Nu conduceți sau nu folosiți utilaje dacă vă simțiți amețit în timpul tratamentului cu Forxiga.

Forxiga conține lactoză

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

3. Cum să luați Forxiga

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

Cât trebuie să luați

Dacă luați Forxiga pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1:

- Doza recomandată este de un comprimat de 5 mg în fiecare zi.

Dacă luați Forxiga pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 sau pentru tratamentul insuficienței cardiace:

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

Cum luați acest medicament

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

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande Forxiga în asociere cu alte medicamente. Amintiți-vă să luați acest(e) alt(e) medicament(e) așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Astfel, veți putea obține cele mai bune rezultate pentru starea dumneavoastră de sănătate.

Dieta și programul de exerciții fizice vă pot ajuta organismul să folosească mai bine zahărul din sânge. Dacă aveți diabet zaharat, este important să respectați dieta și programul de exerciții fizice recomandate de medicul dumneavoastră în timp ce luați Forxiga.

Dacă luați mai mult Forxiga decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Forxiga

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

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

Dacă încetați să luați Forxiga

Nu încetați să luați Forxiga fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă aveți diabet zaharat, cantitatea de zahăr din sângele dumneavoastră poate crește în lipsa tratamentului cu acest medicament.

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

4. Reacții adverse posibile

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

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

- **angioedem**, întâlnit foarte rar (poate afecta până la 1 din 10000 de persoane). Acestea sunt semne ale angioedemului:
 - umflarea feței, a limbii sau a gâtului

- dificultăți la înghițire
- urticarie și dificultăți la respirație

- **cetoacidoza diabetică** - această reacție este frecventă la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 (poate afecta până la 1 din 10 persoane) și rară la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (poate afecta până la 1 din 1000 de persoane). Acestea sunt semne ale cetoacidozei diabetice (vezi de asemenea secțiunea 2 Atenționări și precauții):
 - creșterea concentrațiilor de “corpi cetonici” în urină sau sânge
 - greață sau vărsături
 - durere abdominală
 - senzație de sete excesivă
 - respirație rapidă și profundă
 - stare de confuzie
 - stare neobișnuită de somnolență sau oboseală
 - respirație cu miros dulceag, gust metalic sau dulceag în gură sau modificarea de miros a urinei sau a transpirației
 - scădere rapidă în greutate.

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

- **fasciită necrozantă care afectează perineul** sau gangrenă Fournier, o infecție gravă care afectează țesuturile moi de la nivelul organelor genitale sau regiunii dintre organele genitale și anus, observată foarte rar.

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

- **infecții urinare**, întâlnite frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane). Acestea sunt semnele unei infecții urinare grave:
 - febră și /sau frisoane
 - senzație de arsură la eliminarea apei (urinare)
 - durere la nivelul spatelui sau în lateral.

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

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

- **valori scăzute ale glicemiei** (hipoglicemie), observate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) – la pacienții cu diabet care iau acest medicament împreună cu o sulfoniluree sau insulină. Acestea sunt semnele unei valori scăzute a glicemiei:
 - tremurături, transpirații, senzație marcată de neliniște, bătăi rapide ale inimii
 - senzație de foame, durere de cap, modificări ale vederii
 - modificare a dispoziției dumneavoastră sau senzație de confuzie.

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

Alte reacții adverse în timpul tratamentului cu Forxiga:

Frecvente

- infecții genitale (candidoze) la nivelul penisului sau vaginului (semnele pot include iritație, mâncărime, secreție vaginală neobișnuită sau miros neobișnuit)
- durere de spate
- eliminare a unei cantități mai mari de apă (urină) decât în mod obișnuit sau necesitatea de a urina mai frecvent

- modificări ale cantităților de colesterol sau grăsimi din sângele dumneavoastră (identificate prin analize)
- creșteri ale numărului de celule roșii din sângele dumneavoastră (identificate prin analize)
- scăderi ale clearance-ului creatininei serice (identificate prin analize) la începutul tratamentului
- amețeală
- erupție trecătoare pe piele

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

- pierderea unei cantități prea mari de lichide din organism (deshidratare, semnele pot include gură foarte uscată sau cleioasă, eliminarea unei cantități scăzute de urină sau lipsa urinării sau bătăi rapide ale inimii)
- sete
- constipație
- trezire din somn în cursul nopții pentru a urina
- uscăciunea gurii
- scăderea în greutate
- creșteri ale creatininei (identificate prin analize de laborator ale sângelui) la începutul tratamentului
- creșteri ale ureei (identificate prin analize de laborator ale sângelui)

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Forxiga

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister sau cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Forxiga

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

Cum arată Forxiga și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Forxiga 5 mg sunt rotunde și galbene, cu diametru de 0,7 cm. Sunt inscripționate cu “5” pe o parte și “1427” pe cealaltă parte.

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

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suedia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) 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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

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

Prospect: Informații pentru pacient

Forxiga 10 mg comprimate filmate dapagliflozin

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Forxiga și pentru ce se utilizează

Ce este Forxiga

Forxiga conține substanța activă dapagliflozin. Aceasta aparține unei grupe de medicamente numite „inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2)”. Acestea acționează prin blocarea proteinei SGLT2 de la nivelul rinichilor dumneavoastră. Prin blocarea acestei proteine, excesul de zahăr din sânge (glucoză), sare (sodiu) și apă sunt eliminate din corpul dumneavoastră prin urină.

Pentru ce se utilizează Forxiga

Forxiga este utilizat la pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) pentru a trata:

- **Diabetul zaharat de tip 2**
 - dacă diabetul dumneavoastră zaharat de tip 2 nu poate fi controlat prin dietă și exerciții fizice.
 - Forxiga poate fi utilizat singur sau împreună cu alte medicamente folosite pentru a trata diabetul zaharat.
 - Este important să continuați să urmați recomandările referitoare la dietă și exerciții fizice pe care vi le-au dat medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.
- **Insuficiența cardiacă**
 - la pacienții cu simptome determinate de afectarea funcției de pompă a inimii.

Ce este diabetul zaharat de tip 2 și cum ajută Forxiga?

- În diabetul zaharat de tip 2 organismul nu produce suficientă insulină sau nu poate utiliza corespunzător insulina produsă. Acest lucru duce la creșterea cantității de zahăr din sânge. Aceasta poate duce la apariția unor probleme grave, cum sunt bolile de inimă sau de rinichi, pierderea vederii și reducerea circulației sângelui la nivelul brațelor și picioarelor.
- Forxiga acționează prin eliminarea excesului de zahăr din corpul dumneavoastră. De asemenea, poate ajuta la prevenirea bolilor de inimă.

Ce este insuficiența cardiacă și cum ajută Forxiga?

- Acest tip de insuficiență cardiacă apare când inima este slăbită și nu poate pompa suficient sânge în plămâni și restul corpului. Acest lucru poate duce la apariția unor probleme medicale grave și la necesitatea de îngrijire medicală în spital.
- Cele mai frecvente simptome ale insuficienței cardiace sunt senzația de lipsă de aer, senzația de oboseală sau senzația constantă de oboseală marcată și umflarea gleznelor.
- Forxiga ajută la protejerea inimii, care nu va fi mai slăbită și vă ameliorează simptomele. Poate reduce necesitatea de a merge la spital și poate ajuta anumiți pacienți să trăiască mai mult.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Forxiga

Nu luați Forxiga

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

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului sau prezentați-vă imediat la cel mai apropiat spital:

Cetoacidoză diabetică:

- Dacă aveți diabet zaharat și prezentați greață sau vărsături, durere abdominală, senzație de sete excesivă, respirație rapidă și profundă, stare de confuzie, stare neobișnuită de somnolență sau oboseală, respirație cu miros dulceag, gust metalic sau dulceag în gură sau modificare de miros a urinei sau a transpirației sau scădere rapidă în greutate.
- Simptomele de mai sus pot fi semnul unei “cetoacidoze diabetice” - o problemă gravă, care câteodată poate pune viața în pericol, pe care o puteți dobândi în evoluția diabetului zaharat din cauza concentrațiilor crescute de „corpi cetonici” în urină sau sânge, identificate prin teste.
- Riscul dezvoltării cetoacidozei diabetice poate crește din cauza prelungirii perioadei de post alimentar, consumului excesiv de alcool etilic, deshidratării, reducerii bruște a dozei de insulină sau necesarului crescut de insulină în urma intervențiilor chirurgicale importante sau a bolilor serioase.
- Atunci când sunteți tratat cu Forxiga, cetoacidoza diabetică poate să apară chiar dacă aveți glicemia normală.

Dacă aveți o suspiciune că aveți cetoacidoză diabetică, adresați-vă unui medic sau prezentați-vă imediat la cel mai apropiat spital și nu mai luați acest medicament.

Fasceită necrozantă care afectează perineul:

- Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți o asociere de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, înroșire sau umflare la nivelul zonei organelor genitale sau a zonei dintre organele genitale și anus, însoțite de febră sau stare generală de rău. Aceste simptome pot fi un semn de infecție rară, dar gravă, care poate pune în pericol chiar viața, denumită fasceită necrozantă care afectează perineul sau gangrenă Fournier, infecție care distruge țesutul de sub piele. Gangrena Fournier trebuie tratată imediat.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Forxiga:

- dacă aveți “diabet zaharat de tip 1” – tipul care debutează de obicei la vârstă tânără și în care organismul dumneavoastră nu produce deloc insulină.
- dacă aveți diabet zaharat și o problemă la nivelul rinichilor – medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați un medicament suplimentar sau alt medicament pentru a controla nivelul de zahăr din sânge.
- dacă aveți o problemă la nivelul ficatului – medicul dumneavoastră poate începe să vă trateze cu o doză mai mică.

- dacă sunteți sub tratament cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale (antihipertensive) și aveți antecedente de tensiune arterială mică (hipotensiune arterială). Mai multe informații vă sunt oferite mai jos, la punctul ‘Forxiga împreună cu alte medicamente’.
- dacă aveți cantități foarte mari ale zahărului în sângele dumneavoastră care pot duce la deshidratare (pierderea unei cantități prea mari de lichide din organism). Semnele prin care se poate manifesta deshidratarea sunt enumerate la punctul 4. Înainte să luați Forxiga, spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste semne.
- dacă aveți sau începeți să aveți greață (stare de rău), vărsături sau febră sau dacă nu puteți să mâncați sau să consumați lichide. Aceste manifestări pot provoca deshidratare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să opriți tratamentul cu Forxiga până vă reveniți pentru a preveni deshidratarea.
- dacă aveți deseori infecții ale tractului urinar.

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

Diabetul zaharat și îngrijirea picioarelor

Dacă aveți diabet zaharat, este important să vă verificați picioarele în mod regulat și să urmați sfaturile privind îngrijirea picioarelor oferite de personalul medical.

Funcția renală

Dacă aveți diabet zaharat, rinichii dumneavoastră trebuie să fie evaluați înainte de a începe să luați și în timpul tratamentului cu acest medicament.

Glucoza din urină

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

Copii și adolescenți

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

Forxiga împreună cu alte medicamente

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

În special, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați un medicament utilizat pentru eliminarea apei din organism (diuretic).
- dacă aveți diabet zaharat de tip 2 și luați alte medicamente care reduc cantitatea de zahăr din sângele dumneavoastră, de tipul insulinei sau al unui medicament “sulfonilureic”. Medicul dumneavoastră poate să reducă dozele acestor alte medicamente, pentru a preveni scăderea exagerată a cantității de zahăr din sânge (hipoglicemie).

Sarcina și alăptarea

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

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă doriți să alăptați sau alăptați în timp ce luați acest medicament. Nu folosiți Forxiga dacă alăptați. Nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele uman.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Forxiga nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Administrarea acestui medicament împreună cu alte medicamente numite sulfonilureice sau împreună cu insulină poate duce la scăderi exagerate ale cantităților de zahăr din sânge (hipoglicemie), care poate cauza simptome cum sunt tremurături, transpirații și tulburări de vedere și poate afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Nu conduceți sau nu folosiți utilaje dacă vă simțiți amețit în timpul tratamentului cu Forxiga.

Forxiga conține lactoză

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

3. Cum să luați Forxiga

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

Cât trebuie să luați

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

Cum luați acest medicament

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

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande Forxiga în asociere cu alte medicamente. Amintiți-vă să luați acest(e) alt(e) medicament(e) așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Astfel, veți putea obține cele mai bune rezultate pentru starea dumneavoastră de sănătate.

Dieta și programul de exerciții fizice vă pot ajuta organismul să folosească mai bine zahărul din sânge. Dacă aveți diabet zaharat, este important să respectați dieta și programul de exerciții fizice recomandate de medicul dumneavoastră în timp ce luați Forxiga.

Dacă luați mai mult Forxiga decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Forxiga

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

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

Dacă încetați să luați Forxiga

Nu încetați să luați Forxiga fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă aveți diabet zaharat, cantitatea de zahăr din sângele dumneavoastră poate crește în lipsa tratamentului cu acest medicament.

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

4. Reacții adverse posibile

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

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

- **angioedem**, întâlnit foarte rar (poate afecta până la 1 din 10000 de persoane).
Acestea sunt semne ale angioedemului:
 - umflarea feței, a limbii sau a gâtului
 - dificultăți la înghițire
 - urticarie și dificultăți la respirație
- **cetoacidoza diabetică** - această reacție este rară la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (poate afecta până la 1 din 1000 de persoane)
Acestea sunt semne ale cetoacidozei diabetice (vezi de asemenea secțiunea 2 Atenționări și precauții):
 - creșterea concentrațiilor de “corpi cetonici” în urină sau sânge
 - greață sau vărsături
 - durere abdominală
 - senzație de sete excesivă
 - respirație rapidă și profundă
 - stare de confuzie
 - stare neobișnuită de somnolență sau oboseală
 - respirație cu miros dulceag, gust metalic sau dulceag în gură sau modificarea de miros a urinei sau a transpirației
 - scădere rapidă în greutate.

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

- **fasceită necrozantă care afectează perineul** sau gangrenă Fournier, o infecție gravă care afectează țesuturile moi de la nivelul organelor genitale sau regiunii dintre organele genitale și anus, observată foarte rar.

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

- **infecții urinare**, întâlnite frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane).
Acestea sunt semnele unei infecții urinare grave:
 - febră și/sau frisoane
 - senzație de arsură la eliminarea apei (urinare)
 - durere la nivelul spatelui sau în lateral.

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

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

- **valori scăzute ale glicemiei** (hipoglicemie), observate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) la pacienții cu diabet zaharat atunci când iau acest medicament împreună cu o sulfoniluree sau insulină.

Acestea sunt semnele unei valori scăzute a glicemiei:

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

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

Alte reacții adverse în timpul tratamentului cu Forxiga:

Frecvente

- infecții genitale (candidoze) la nivelul penisului sau vaginului (semnele pot include iritație, mâncărime, secreție vaginală neobișnuită sau miros neobișnuit)
- durere de spate
- eliminare a unei cantități mai mari de apă (urină) decât în mod obișnuit sau necesitatea de a urina mai frecvent
- modificări ale cantităților de colesterol sau grăsimi din sângele dumneavoastră (identificate prin analize)
- creșteri ale numărului de celule roșii din sângele dumneavoastră (identificate prin analize)
- scăderi ale clearance-ului creatininei serice (identificate prin analize) la începutul tratamentului
- amețală
- erupție trecătoare pe piele

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

- pierderea unei cantități prea mari de lichide din organism (deshidratare, semnele pot include gură foarte uscată sau cleioasă, eliminarea unei cantități scăzute de urină sau lipsa urinării sau bătăi rapide ale inimii)
- sete
- constipație
- trezire din somn în cursul nopții pentru a urina
- uscăciunea gurii
- scăderea în greutate
- creșteri ale creatininei (identificate prin analize de laborator ale sângelui) la începutul tratamentului
- creșteri ale ureei (identificate prin analize de laborator ale sângelui)

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Forxiga

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister sau cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Forxiga

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

Cum arată Forxiga și conținutul ambalajului

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

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

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suedia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) 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 Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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