

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 5 mg tabletki powlekane  
Forxiga 10 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Forxiga 5 mg tabletki powlekane

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny.

### *Substancje pomocnicze o znanym działaniu:*

Jedna tabletka 5 mg zawiera 25 mg laktozy bezwodnej.

### Forxiga 10 mg tabletki powlekane

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 10 mg dapagliflozyny.

### *Substancje pomocnicze o znanym działaniu:*

Jedna tabletka 10 mg zawiera 50 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

### Forxiga 5 mg tabletki powlekane

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

### Forxiga 10 mg tabletki powlekane

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Forxiga jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:

#### W monoterapii

Jeśli dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.

#### W leczeniu skojarzonym

W skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli ich stosowanie, wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1 – dostępne dane dotyczące różnych terapii skojarzonych).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

#### Monoterapia i leczenie skojarzone

Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę, stosowana w monoterapii lub jako leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną. W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodna sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Skuteczność dapagliflozyny zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma. Produkt leczniczy Forxiga nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny [CrCl] < 60 ml/min lub oszacowany stopień filtracji kłębuszkowej [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, (patrz punkt 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)*

Ogólnie, nie zaleca się dostosowywania dawki leku jedynie na podstawie wieku pacjenta. Ustalając dawkę należy wziąć pod uwagę czynność nerek i ryzyko niedoboru płynów (patrz punkt 4.4 i 5.2). Ze względu na ograniczone doświadczenie w stosowaniu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną.

##### *Dzieci*

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

#### Sposób podawania

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność dapagliflozyny zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkt 4.2). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCl < 60 ml/min lub eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Forxiga u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (CrCl < 60 ml/min lub eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Forxiga u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (CrCl < 30 ml/min lub eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD).

Czynność nerek należy kontrolować zgodnie z poniższym schematem:

- Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną, a następnie przynajmniej raz w roku (patrz punkt 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2)
- Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania innych leków mogących zaburzać czynność nerek, a następnie okresowo przez cały czas leczenia
- W przypadku, gdy czynność nerek zbliża się do umiarkowanej niewydolności, przynajmniej 2 do 4 razy w roku. Jeśli wskaźniki czynności nerek zmniejszą się odpowiednio  $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$  lub  $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , należy przerwać stosowanie dapagliflozyny.

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów, hipotensji i (lub) zaburzeń równowagi elektrolitowej.

W związku z mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę związaną z jednoczesnym, nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego (patrz punkt 5.1), co wyraźniej obserwuje się u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy.

Dapagliflozyna nie jest zalecana do stosowania u pacjentów przyjmujących diuretyki pętlowe (patrz punkt 4.5) lub z niedoborem płynów, tj. z powodu ostrego stanu chorobowego (np. choroba układu pokarmowego).

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

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

#### Cukrzycowa kwasica ketonowa

U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej  $14 \text{ mmol/l}$  ( $250 \text{ mg/dl}$ ). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek dapagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

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

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

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie dapagliflozyną można wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub z późno ujawniającą

się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych – ang. latent autoimmune diabetes in adults – LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem, pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny i pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

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

Nie należy stosować dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jej skuteczności u tych pacjentów. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że DKA występuje często u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych inhibitorami SGLT2.

#### Zakażenia układu moczowego

Z sumarycznej analizy badań klinicznych trwających do 24 tygodni (patrz punkt 4.8) wynika, iż zakażenia układu moczowego zgłaszano częściej podczas stosowania 10 mg dapagliflozyny w porównaniu z placebo. Niezbyt często obserwowano przypadki odmiedniczkowego zapalenia nerek, a częstość występowania była zbliżona do częstości występowania w grupie kontrolnej. Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.

#### Osoby w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)

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

W przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych, działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności lub niewydolnością nerek występowały częściej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w porównaniu z placebo. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z czynnością nerek było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, ale w większości przypadków było ono przemijające i odwracalne (patrz punkt 4.8).

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i częściej są leczeni diuretykami. Działania niepożądane związane z niedoborem płynów u pacjentów stosujących dapagliflozynę występowały częściej u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 4.8).

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczone. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2 i 5.2).

#### Niewydolność serca

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów z niewydolnością serca z grupy I-II według NYHA jest ograniczone, brak również doświadczenia z badań klinicznych z dapagliflozyną u pacjentów z grupy III-IV według NYHA.

#### Pacjenci leczenia pioglitazonem

Nie zaleca się stosowania dapagliflozyny u pacjentów leczonych jednocześnie pioglitazonem do czasu ustalenia związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a przypadkami raka pęcherza moczowego (patrz punkt 4.8 i 5.3). Istniejące dane epidemiologiczne dla pioglitazonu sugerują, że nieznacznie wzrasta ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego u pacjentów chorych na cukrzycę leczonych pioglitazonem.

#### Zwiększony hematokryt

Podczas leczenia dapagliflozyną było obserwowane zwiększenie hematokrytu (patrz punkt 4.8), dlatego u pacjentów, u których stwierdzono zwiększony hematokryt przed leczeniem, niezbędne jest zachowanie ostrożności.

#### Amputacje w obrębie kończyn dolnych

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

#### Niezbadane stosowanie dapagliflozyny z innymi lekami

Stosowanie dapagliflozyny w połączeniu z analogami peptydów glukagonopodobnych (GLP-1) nie było jeszcze przedmiotem badań.

#### Badanie moczu

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

#### Laktoza

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje farmakodynamiczne

##### Leki moczopędne

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

##### Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny

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

#### Interakcje farmakokinetyczne

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

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

#### Wpływ innych produktów leczniczych na dapagliflozynę

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie jest zmieniona przez metforminę, pioglitazon, sitagliptynę, glimepiryd, woglibozę, hydrochlorotiazyd, bumetanidynę, walsartan lub symwastatynę.

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

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

#### Wpływ dapagliflozyny na inne produkty lecznicze

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

#### Wpływ na oznaczenie 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

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

#### Populacja pediatryczna

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie wśród dorosłych pacjentów.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

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

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

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

We wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 13 badań klinicznych kontrolowanych placebo, 2360 ochotników stosowało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 2295 stosowało placebo.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia, która zależała od rodzaju stosowanej w każdym badaniu terapii podstawowej. Częstość występowania niegroźnej hipoglikemii była zbliżona w badanych grupach, w tym w grupie placebo, z wyjątkiem badań dotyczących terapii skojarzonej, dodaniu do istniejącej terapii pochodną sulfonylomocznika (SU) lub insuliną. Przypadki hipoglikemii obserwowano częściej w przypadku terapii skojarzonych z pochodną sulfonylomocznika i insuliną (patrz poniżej punkt Hipoglikemia).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo. Żadne z nich nie było zależne od dawki.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo<sup>a</sup> i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu**

Układy i narządy	Bardzo często	Często <sup>*</sup>	Niezbyt często <sup>**</sup>	Rzadko
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powięzane zakażenia narządów płciowych <sup>*, b, c</sup> zakażenia układu moczowego <sup>*, b, d</sup>	zakażenia grzybicze <sup>**</sup>	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) <sup>b</sup>		niedobór płynów <sup>b, c</sup> wzmoczone pragnienie <sup>**</sup>	cukrzycowa kwasica ketonowa <sup>i</sup>
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		zawroty głowy		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>			zaparcia <sup>**</sup> suchość w ustach <sup>**</sup>	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		wysypka <sup>l</sup>		
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		ból pleców <sup>*</sup>		
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		dysuria wielomocz <sup>*, f</sup>	nykturia <sup>**</sup> niewydolność nerek <sup>**b</sup>	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			świąd sromu i pochwy <sup>**</sup> świąd narządów płciowych <sup>**</sup>	
<i>Badania diagnostyczne</i>		zwiększony hematokryt <sup>g</sup> obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny <sup>b</sup> dyslipidemia <sup>h</sup>	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <sup>**b</sup> zwiększenie stężenia mocznika we krwi <sup>**</sup> zmniejszenie	



			masy ciała**	
--	--	--	--------------	--

<sup>a</sup> Tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkotrwałe) bez względu na ochronę glikemiczną.

<sup>b</sup> Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji.

<sup>c</sup> Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądźci prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądźci prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądźci wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

<sup>d</sup> Infekcja dróg moczowych dotyczy następujących określeń, wyszczególnionych według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.

<sup>e</sup> Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie.

<sup>f</sup> Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

<sup>g</sup> Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej.

<sup>h</sup> Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%.

<sup>i</sup> Patrz punkt 4.4

<sup>j</sup> Działanie niepożądane stwierdzono po wprowadzeniu do obrotu. Wysypka obejmuje następujące zalecane terminy, wymienione w kolejności częstości występowania w badaniach klinicznych: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa. W badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem oraz kontrolowanych placebo (dapagliflozyna, n = 5936; cała grupa kontrolna, n = 3403) częstość występowania wysypki była podobna w przypadku dapagliflozyny (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%).

\* Zgłaszano u ≥ 2% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i ≥ 1% częściej i co najmniej 3 ochotników więcej niż w grupie placebo.

\*\* Zgłaszano przez badaczy jako możliwie mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u ≥ 0,2% ochotników i o ≥ 1% częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg w porównaniu z placebo.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Hipoglikemia

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

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

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

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

pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 34,0% i 41,6% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

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

#### Niedobór płynów

Reakcje związane z niedoborem płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u < 0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo (patrz punkt 4.4).

#### Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powiązane zakażenia narządów płciowych

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% ochotników stosujących placebo. Większość zdarzeń miało nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

#### Zakażenia układu moczowego

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

#### Wzrost wartości kreatyniny

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

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

#### Parathormon (PTH)

Obserwowano niewielki wzrost stężenia parathormonu w surowicy, przy czym wzrost stężenia był większy u pacjentów z większą wartością wyjściową parathormonu. Po dwuletnim leczeniu pacjentów z normalną lub łagodnie zaburzoną czynnością nerek, pomiary gęstości kości nie wykazały utraty masy.

#### Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych, ogólny odsetek pacjentów z nowotworami złośliwymi lub nowotworami o nieokreślonej złośliwości był zbliżony wśród leczonych dapagliflozyną (1,50%) i placebo lub lekiem

porównawczym (1,50%), a w badaniach na zwierzętach nie obserwowano objawów działania rakotwórczego lub mutagennego (patrz punkt 5.3). Rozważając przypadki nowotworów występujących w różnych narządach, ryzyko względne związane z dapagliflozyną przekroczyło 1 dla niektórych nowotworów (guzy pęcherza moczowego, prostaty, piersi) i było poniżej 1 dla innych (np. nowotwory krwi i układu chłonnego, jajnika, nerki), co nie wpłynęło na ogólny wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu związanego z przyjmowaniem dapagliflozyny. Zwiększone lub zmniejszone ryzyko nie było znamienne statystycznie w żadnym z narządów. Ze względu na brak stwierdzanego rakotwórczego działania w badaniach nieklinicznych, jak również krótki czas, który występował między pierwszą ekspozycją na lek a zdiagnozowaniem nowotworów, związek przyczynowo-skutkowy jest mało prawdopodobny. Stwierdzana numeryczna przewaga nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty musi być interpretowana z ostrożnością, dlatego badania nad tym zagadnieniem będą kontynuowane po wprowadzeniu do obrotu.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)

W tej grupie działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności nerek lub ich niewydolnością wystąpiły u 7,7% pacjentów leczonych dapagliflozyną i u 3,8% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4). Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. W większości przypadków te działania niepożądane były przemijające i odwracalne. U pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym dotyczącym niedoboru płynów był spadek ciśnienia krwi; dotyczyło to 1,7% pacjentów leczonych dapagliflozyną i 0,8% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

### Mechanizm działania

Dapagliflozyna jest bardzo silnym ( $K_i$ : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2).

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

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

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

### Rezultat działania farmakodynamicznego

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

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

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W trzynastu podwójnie zaślepionych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Forxiga brało udział 6362 ochotników z cukrzycą typu 2; 4273 ochotników leczono dapagliflozyną. Dwanaście badań obejmowało czas leczenia wynoszący 24 tygodnie, 8 badań przedłużono o okres od 24 do 80 tygodni (całkowity czas trwania badania wynosił do 104 tygodni), a jedno badanie trwało 52 tygodnie i zostało przedłużone o 52 i 104 tygodnie (całkowity czas trwania badania to 208 tygodni). Średni czas trwania cukrzycy u ochotników wynosił od 1,4 do 16,9 lat. U 52% występowały łagodne zaburzenia czynności nerek, a u 11% umiarkowane. 51% ochotników to mężczyźni, 84% było rasy białej, 9% to Azjaci, 3% to przedstawiciele rasy czarnej, a 4% to przedstawiciele innych grup rasowych. U 80% ochotników

indeks masy ciała (BMI) wynosił  $\geq 27$ . Ponadto, przeprowadzono dwa 12-tygodniowe badania z grupą kontrolną placebo u pacjentów z nieodpowiednio wyrównaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem.

### Kontrola glikemiczna

#### *Monoterapia*

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

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

**Tabela 2 Wyniki w 24 tygodniu (LOCF<sup>a</sup>) kontrolowanego placebo badania klinicznego dotyczącego stosowania dapagliflozyny w monoterapii**

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

<sup>a</sup> LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed podjęciem leczenia)

<sup>b</sup> wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym

<sup>c</sup> średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych

\*wartości  $p < 0,0001$  vs. placebo

<sup>§</sup> nie oceniano statystycznego znaczenia jako wyniku badania sekwencyjnego drugorzędnych punktów końcowych.

#### *Leczenie skojarzone*

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

w badaniu w tygodniu 104 i 208 wyniósł 56,2% i 39,7% w grupie przyjmującej dapagliflozynę i 50,0% oraz 34,6% w grupie przyjmującej glipizyd.

**Tabela 3 Wyniki w 52 tygodniu (LOCF<sup>a</sup>) aktywnie kontrolowanego badania porównującego dapagliflozynę do glipizydu w terapii dodanej do metforminy**

Parametr	Dapagliflozyna + metformina	Glipizyd + metformina
N <sup>b</sup>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
Wartości wyjściowe (mediana)	7,69	7,74
Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Różnica względem stosowania glipizydu + metforminy <sup>c</sup>	0,00 <sup>d</sup>	
(95% CI)	(-0,11, 0,11)	
<b>Masa ciała (kg)</b>		
Wartości wyjściowe (mediana)	88,44	87,60
Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Różnica względem stosowania glipizydu + metforminy <sup>c</sup>	-4,65*	
(95% CI)	(-5,14, -4,17)	

<sup>a</sup> LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji

<sup>b</sup> ochotnicy randomizowani i leczeni z wartościami wyjściowymi i przynajmniej jednym badaniem oceny skuteczności po rozpoczęciu leczenia

<sup>c</sup> średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych

<sup>d</sup> równoważność do glipizydu + metformina

\*wartości p < 0,0001

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

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

**Tabela 4. Wyniki 24 tygodniowych (LOCF<sup>a</sup>) kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy lub sitagliptyny (z metforminą lub bez niej)**

	Terapia dodana			
	Metformina <sup>1</sup>		DPP-4 inhibitor (sitagliptyna <sup>2</sup> ) ± Metformina <sup>1</sup>	
	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	135	137	223	224
<b>HbA1c (%)</b>				
Wartości wyjściowe (mediana)	7,92	8,11	7,90	7,97
Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Różnica względem stosowania placebo <sup>c</sup>	-0,54*		-0,48*	
(95% CI)	(-0,74, -0,34)		(-0,62, -0,34)	
<b>Ochotnicy (%) osiągający: HbA1c &lt; 7%</b>				
Skorygowany dla wartości wyjściowych	40,6**	25,9		
<b>Masa ciała (kg)</b>				
Wartości wyjściowe (mediana)	86,28	87,74	91,02	89,23
Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Różnica względem stosowania placebo <sup>c</sup>	-1,97*		-1,89*	
(95% CI)	(-2,63, -1,31)		(-2,37, -1,40)	

<sup>1</sup> Metformina ≥ 1500 mg/dobę;

<sup>2</sup> sitagliptyna 100 mg/dobę

<sup>a</sup> LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed podjęciem leczenia)

<sup>b</sup> wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym

<sup>c</sup> średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych

\*wartości p < 0,0001 vs. placebo+doustne leki obniżające stężenia glukozy

\*\*wartości p < 0,05 vs. placebo+doustne leki obniżające stężenia glukozy

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

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

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

<sup>a</sup>Pacjenci zrandomizowani i leczeni, u których wykonano pomiar wartości wyjściowych oraz co najmniej 1 pomiar skuteczności po pomiarze wyjściowym.

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

<sup>c</sup>Wartości średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów skorygowanych względem wartości wyjściowych

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

<sup>e</sup>LRM: Longitudinal repeated measures analysis = analiza obserwacyjnych pomiarów powtarzanych

\* p < 0,0001 względem placebo z doustnym lekami przeciwhiperglykemicznymi



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

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

<sup>a</sup> LOCF: pacjenci poddani ostatniej obserwacji (przed lub w momencie pierwszego dostosowywania dawki insuliny, jeśli konieczne)

<sup>b</sup> wszyscy randomizowani ochotnicy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę w podwójnie zaślepionym badaniu w krótkotrwałym okresie podwójnie zaślepionym

<sup>c</sup> średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości wyjściowych i obecności doustnych leków obniżających stężenie glukozy

\*wartości  $p < 0,0001$  vs. placebo+insulina±doustne leki obniżające stężenia glukozy

\*\*wartości  $p < 0,05$  vs. placebo+insulina±doustne leki obniżające stężenia glukozy

<sup>1</sup> dostosowanie dawki insuliny (w tym krótko działająca, pośrednia i podstawowa insulina) było dozwolone tylko, jeśli ochotnicy spełnili określone wcześniej kryteria FPG.

<sup>2</sup> 50% ochotników stosowało insulinę w monoterapii jako terapii podstawowej; 50% stosowało 1 lub 2 doustne leki obniżające stężenie glukozy oprócz insuliny: z tej ostatniej grupy, 80% stosowało metforminę samą, 12% metforminę i pochodną sulfonylomocznika, a reszta inne leki doustne obniżające stężenie glukozy.

#### *Stężenie glukozy na czczo*

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

#### *Stężenie glukozy po posiłku*

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

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

#### *Masa ciała*

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

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

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

#### *Ciśnienie krwi*

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

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

#### *Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe*

W programie badań klinicznych przeprowadzono metaanalizy incydentów sercowo-naczyniowych. W programie klinicznym u 34,4% ochotników występowały choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie (wyłączając nadciśnienie) a u 67,9% nadciśnienie. Incydenty sercowo-naczyniowe były rozpoznawane przez niezależny komitet rozstrzygający. Pierwszorzędowy punkt końcowy to czas do wystąpienia pierwszego przypadku z wymienionych: śmierć sercowo-naczyniowa, udar, zawał mięśnia sercowego lub hospitalizacja ze względu na niestabilną dławicę piersiową. Pierwszorzędowe incydenty wystąpiły ze wskaźnikiem 1,62% na pacjento-rok u ochotników leczonych dapagliflozyną i 2,06% na pacjento-rok u ochotników stosujących leki porównawcze. Współczynnik ryzyka porównujący dapagliflozynę i leki porównawcze wynosił 0,79% (95% CI: 0,58, 1,07), wskazując, iż w tych analizach Forxiga nie powoduje zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów

z cukrzycą typu 2. Dla zgonu z powodu zaburzeń krążenia, zawału mięśnia sercowego oraz udaru stwierdzono współczynnik ryzyka 0,77 (95% CI: 0,54, 1,10)

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

*Umiarkowana niewydolność nerek (eGFR  $\geq 30$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

Skuteczność dapagliflozyny oceniano również w oddzielnym badaniu dotyczącym ochotników z cukrzycą i jednocześnie umiarkowaną niewydolnością nerek (252 ochotników ze średnim eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Średnia zmiana od wartości wyjściowych HbA1c w 24 tygodniu wynosiła odpowiednio -0,44% i -0,33%, przy stosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg i placebo.

#### Pacjenci z wartością wyjściową HbA1c $\geq 9\%$

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

#### Populacja pediatryczna

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Dapagliflozyna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) dapagliflozyny osiągnięte jest zwykle w ciągu 2 godzin po podaniu na czczo.

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

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

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

#### Eliminacja

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

### Liniowość

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

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

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

#### *Dzieci*

Nie prowadzono badań dotyczących farmakokinetyki u dzieci.

#### *Płeć*

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

#### *Rasa*

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

#### *Masa ciała*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

### Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

Bezpośrednie podanie dapagliflozyny właśnie odstawionym od matki, młodocianym szczurom oraz pośrednia ekspozycja w późnej fazie ciąży (okres odpowiadający 2 i 3 trymestrowi ciąży u ludzi, czas

dojrzewania nerek) i podczas karmienia piersią wiąże się ze zwiększoną częstością występowania i (lub) nasileniem rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych u potomstwa.

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń:

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

#### Otoczka tabletki:

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister Alu/Alu.

Opakowanie zawierające 14, 28 i 98 tabletek powlekanych w blistrze z oznakowanymi dniami tygodnia, bez perforacji.

Opakowanie zawierające 30 x 1 lub 90 x 1 tabletek powlekanych w blistrze perforowanym, jednostkowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

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

### Forxiga 5 mg tabletki powlekane

EU/1/12/795/001 14 tabletek powlekanych

EU/1/12/795/002 28 tabletek powlekanych

EU/1/12/795/003 98 tabletek powlekanych

EU/1/12/795/004 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych

EU/1/12/795/005 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych

### Forxiga 10 mg tabletki powlekane

EU/1/12/795/006 14 tabletek powlekanych

EU/1/12/795/007 28 tabletek powlekanych

EU/1/12/795/008 98 tabletek powlekanych

EU/1/12/795/009 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych

EU/1/12/795/010 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopad 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**



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

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

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Niemcy

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

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

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

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

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

### **Plan Zarządzania Ryzykiem**

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****TEKTUROWE PUDEŁKO 5 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Forxiga 5 mg tabletki powlekane  
dapagliflozyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jedna tabletkę zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

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

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

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

forxiga 5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Objemuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE 10 mg**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Forxiga 10 mg tabletki powlekane  
dapagliflozyna

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jedna tabletkę zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 10 mg dapagliflozyny.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

#### **5. SPOSÓB i DROGA(I) PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

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

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

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Forxiga 10 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER PERFOROWANY 5 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Forxiga 5 mg tabletki  
dapagliflozyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER PERFOROWANY 10 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Forxiga 10 mg tabletki  
dapagliflozyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER, z oznakowanymi dniami tygodnia, BEZ PERFORACJI 5 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Forxiga 5 mg tabletki  
dapagliflozyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek Wtorek Środa Czwartek Piątek Sobota Niedziela

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER, z oznakowanymi dniami tygodnia BEZ PERFORACJI 10 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Forxiga 10 mg tabletki  
dapagliflozyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek Wtorek Środa Czwartek Piątek Sobota Niedziela