

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 5 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny.

Substancje pomocnicze o poznanym działaniu:

Jedna tabletka zawiera 25 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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 sulfonilomocznik, 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 ostrej 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 ( $\geq 65$ 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**

#### Ogólne

Produktu Forxiga nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

#### Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność dapagliflozyny zależna jest od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkt 4.2). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ( $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$  lub  $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) 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 ( $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$  lub  $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Forxiga u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  lub  $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) 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).

#### 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

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.

### Niezbadane stosowanie dapagliflozyny z innymi lekami

Stosowanie dapagliflozyny w połączeniu z inhibitorami dipeptylopeptydazy-4 (DPP-4) oraz 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 bezwodną. 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 sprzężanie 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, hydrochlorotiazidu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwzkrzepowego 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.

#### Inne rodzaje interakcji

Nie badano wpływu palenia tytoniu, diety, produktów pochodzenia roślinnego czy alkoholu na farmakokinetykę dapagliflozyny.

#### 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 sulfonylomocznikiem lub insuliną.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

We wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 12 badań klinicznych kontrolowanych placebo,, 1193 ochotników stosowało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 1393 stosowało placebo.

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych (leczenie krótkotrwałe) u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg była taka sama jak w grupie placebo. Kilka działań niepożądanych spowodowało przerwanie terapii, a ich odsetek był podobny wśród badanych grup. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii dapagliflozyną w dawce 10 mg to: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (0,4%), zakażenia układu moczowego (0,3%), nudności (0,2%), zawroty głowy (0,2%), i wysypka (0,2%). U jednego ochotnika otrzymującego dapagliflozynę wystąpiło działanie niepożądane dotyczące wątroby, zdiagnozowane jako polekowe zapalenie wątroby i (lub) autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim 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 sulfonilomocznikiem (SU) lub insuliną. Przypadki hipoglikemii obserwowano częściej w przypadku terapii skojarzonych z sulfonilomocznikiem 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo<sup>a</sup>

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki przełyku i powiązane zakażenia narządów płciowych <sup>b</sup> zakażenia układu moczowego <sup>b</sup>	świąd sromu i pochwy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) <sup>b</sup>		niedobór płynów <sup>b</sup> , nadmierne pragnienie
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców	
Zaburzenia nerek i układu moczowego		dysuria wielomocz <sup>d</sup>	nykturia
Badania laboratoryjne		dyslipidemia <sup>f</sup> zwiększony hematokryt <sup>g</sup>	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi zwiększenie stężenia mocznika we krwi

<sup>a</sup>Tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkoterwałe) 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 żołądki przełyku i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądki przełyku, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie przełyku, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

<sup>d</sup>Wielomocz dotyczy następujących określeń: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

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

<sup>f</sup>Średnie zmiany procentowe, w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 1,4% vs. -0,4%; frakcja HDL cholesterolu 5,5% vs. 3,8%; frakcja LDL cholesterolu 2,7% vs. -1,9%; trójglicerydy -5,4% vs. -0,7%.

<sup>g</sup>Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,15% w stosunku do -0,40% w grupie placebo.

\*zgłaszano u  $\geq 2\%$  pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i  $\geq 1\%$  częściej niż w grupie placebo.

\*\*zgłaszano u  $\geq 0,2\%$  ochotników i o  $\geq 1\%$  częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg bez względu na ochronę glikemiczną w porównaniu z placebo.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Hipoglikemia

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

Częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna (< 4%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. 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 sulfonilomocznik lub insulinę (patrz punkt 4.5).

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

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, częściej obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii w grupie pacjentów stosujących insulinę z dapagliflozyną w dawce 10 mg (40,3 %), niż w grupie pacjentów stosujących insulinę z placebo (34,0 %).

#### Niedobór płynów

Reakcje związane z niedoborem płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 0,8% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,4% u 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 żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 4,8% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,9% 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 9,7% i 3,4% 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 4,3 % vs. 3,7 %; 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.

#### Parathormon (PTH)

Obserwowano niewielki wzrost stężenia parathormonu w surowicy, przy czym wzrost stężenia był większy u pacjentów z większą wartością wyjściową parathormonu. Po rocznym 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 (1,47%) i placebo lub lekiem porównawczym (1,35%), 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 stwierdzonego 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 2,5 % pacjentów leczonych dapagliflozyną i u 1,1% 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 1,5% pacjentów leczonych dapagliflozyną i 0,4% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4).

#### 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. Inne leki obniżające stężenie glukozy, z wyjątkiem insuliny, kod ATC: A10BX09

#### Mechanizm działania

Dapagliflozyna jest bardzo silnym ( $K_i$ : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera 2 glukozy sodowej (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 przemijającą natriurezą.

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

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

Wydalenie 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 jedenastu podwójnie zaślepionych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Forxiga brało udział 5693 ochotników z cukrzycą typu 2; 3939 ochotników leczono dapagliflozyną. 10 badań obejmowało czas leczenia wynoszący 24 tygodnie, 5 badań przedłużono o okres od 24 do 78 tygodni (całkowity czas trwania badania wynosił do 102 tygodni), a jedno badanie trwało 52 tygodnie. Średni czas trwania cukrzycy u ochotników wynosił od 1,4 do 16,9 lat. U 51% występowały łagodne zaburzenia czynności nerek, a u 12 % umiarkowane. 51% ochotników to mężczyźni, 84% było rasy białej, 10% to Azjaci, 3% to przedstawiciele rasy czarnej, 3% to przedstawiciele innych grup rasowych. 80% ochotników miało indeks masy ciała (BMI)  $\geq 27$ .

#### 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 (-0,63% i 0,18% 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

	<b>Monoterapia</b>	
	<b>Dapagliflozyna 10 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	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, stosowanie produktu leczniczego Forxiga oceniano jako terapię dodaną do leczenia metforminą w porównaniu z sulfonilomocznikiem (glipizyd) dodanym do terapii metforminą u pacjentów z niewłaściwą kontrolą glikemiczną (HbA1c > 6,5% i ≤ 10%). Wyniki wykazały jednakowe zmniejszenie wartości HbA1c od wartości wyjściowych do 52 tygodnia, w porównaniu z glipizydem, zatem równoważność została wykazana (Tabela 3). Przynajmniej jeden przypadek hipoglikemii obserwowano u znacząco mniejszego odsetka ochotników w grupie leczonej dapagliflozyną (3,5%) w porównaniu z grupą leczoną glipizydem (40,8%) w ciągu 52 tygodni leczenia.

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
Odchylenia ze stosowania glipizydu + metforminy <sup>c</sup> (95% CI)	0,00 <sup>d</sup> (-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
Odchylenia ze stosowania glipizydu + metforminy <sup>c</sup> (95% CI)	-4,65* (-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 lub insuliną powodowała statystycznie znaczące zmniejszenie wartości HbA1c po 24 tygodniach, w porównaniu z placebo ( $p < 0,0001$ ; Tabela 4 i 5).

W oparciu o analizę długookresowych, powtórzonych badań, wyłączając dane po interwencji, zmniejszenie wartości HbA1c obserwowane w 24 tygodniu utrzymywało się w 2 badaniach dotyczących terapii dodanej (glimepiryd i insulina) w 48 tygodniu. Dodatkowo, 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).

Tabela 4 Wyniki 24 tygodniowych (LOCF<sup>a</sup>) kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy, glimepirydu

	Terapia dodana			
	Metformina <sup>1</sup>		Sulfonylomocznik (glimepiryd <sup>2</sup> )	
	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo
N <sup>b</sup>	135	137	151	145
<b>HbA1c (%)</b>				
Wartości wyjściowe (mediana)	7,92	8,11	8,07	8,15
Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-0,84	-0,30	-0,82*	-0,13
Odchylenia ze	-0,54*		-0,68*	

stosowania placebo <sup>c</sup>				
(95% CI)	(-0,74, -0,34)		(-0,86, -0,51)	
<b>Ochotnicy (%) osiągający: HbA1c &lt; 7%</b>				
Skorygowany dla wartości wyjściowych	40.6**	25.9*	31.7*	13.0
<b>Masa ciała (kg)</b>				
Wartości wyjściowe (mediana)	86.28	87.74	80.56	80.94
Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-2.86	-0.89	-2.26	-0.72
Odchylenia ze stosowania placebo <sup>c</sup>	-1.97*		-1.54*	
(95% CI)	(-2.63, -1.31)		(-2.17, -0.92)	

<sup>1</sup> Metformina  $\geq$  1500 mg/dzień; <sup>2</sup> glimepiryd 4 mg/dzień

<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 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>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Wartości wyjściowe (mediana)	8,58	8,46
Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Różnice ze 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
Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Odchylenia ze stosowania placebo <sup>c</sup>	-1,68*	
(95% CI)	(-2,19, -1,18)	
<b>Średnia dzienna dawka insuliny (IU)</b>		

Wartości wyjściowe (mediana) <sup>1</sup>	77,96	73,96
Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Odchylenia ze 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% (%)	19,6**	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 sulfonilomocznik, a reszta inne leki doustne obniżające stężenie glukozy.

#### *Stężenie glukozy na czczo*

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w monoterapii lub jako terapia dodana do metforminy, glimepirydu lub insuliny powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (-1,64 do -1,20 mmol/l [-29,6 do -21,7 mg/dl]) w porównaniu do placebo (-0,33 do 0,18 mmol/l [-6,0 do 3,3 mg/dl]). Efekt taki wystąpił już w 1 tygodniu terapii i utrzymywał się w przedłużonym badaniu do 102 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.

#### *Masa ciała*

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy, glimepirydu lub insuliny powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie masy ciała w 24 tygodniu. W długotrwałych badaniach, kiedy dapagliflozyna dodana była do metforminy, efekt taki utrzymywał się w 52 tygodniu (-4,65 kg redukcja w porównaniu z glipezidem) i w 102 tygodniu (-3,07 kg zmniejszenie w porównaniu z placebo).

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.

#### *Ciepłota krwi*

Wstępnie zdefiniowana sumaryczna analiza 12 badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazała, że stosowanie 10 mg dapagliflozyny powodowało zmianę ciśnienia skurczowego od wartości wyjściowych o -4,4 mmHg i rozkurczowego o -2,1 mmHg w porównaniu z odpowiednio -0,9 mmHg i -0,5 mmHg w przypadku placebo w 24 tygodniu.

### Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

W programie badań klinicznych przeprowadzono metaanalizy incydentów sercowo-naczyniowych. W programie klinicznym u 36,6% ochotników występowały choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie (wyłączając nadciśnienie) a u 70,0% 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 1,64% na pacjento-rok u ochotników leczonych dapagliflozyną i 1,99% na pacjento-rok u ochotników stosujących leki porównawcze. Współczynnik ryzyka porównujący dapagliflozynę i leki porównawcze wynosił 0,82% (95% CI: 0,58, 1,15), 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 0.79 (95% CI: 0,54, 1,17)

### 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 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Średnia zmiana od wartości wyjściowych HbA1c w 24 tygodniu wynosiła odpowiednio -0,44% i -0,32%, 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 osiągane 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 l.

### Metabolizm

Dapagliflozyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do uzyskania dapagliflozyny 3-O-glukuronidu, który jest nieaktywnym metabolitem. Dapagliflozyny 3-O-glukuronid lub inne



metabolity nie biorą udziału w obniżaniu stężenia glukozy. Formowanie dapagliflozyny 3-O-glukuronidu odbywa się za pomocą UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie dla drogi wydalania.

### Eliminacja

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

### Liniiowość

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<sub>ss</sub> 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 (E1201)

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**

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Bristol-Myers Squibb House

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge

Middlesex

UB8 1DH

Wielka Brytania

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

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 10 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 10 mg dapagliflozyny.

Substancje pomocnicze o poznanym działaniu:

Jedna tabletkę zawiera 50 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Żółte, dwuwypukłe, romboidalne tabletkę 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 sulfonilomocznik, 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 ostrej 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 ( $\geq 65$ 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**

#### Ogólne

Produktu Forxiga nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

#### Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność dapagliflozyny zależna jest od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkt 4.2). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ( $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$  lub  $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) 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 ( $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$  lub  $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Forxiga u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  lub  $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) 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).

#### 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

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.

#### Niezbadane stosowanie dapagliflozyny z innymi lekami

Stosowanie dapagliflozyny w połączeniu z inhibitorami dipeptylopeptydazy-4 (DPP-4) oraz 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 bezwodną. 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 sprzężanie 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, hydrochlorotiazidu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwzkrzepowego 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.

#### Inne rodzaje interakcji

Nie badano wpływu palenia tytoniu, diety, produktów pochodzenia roślinnego czy alkoholu na farmakokinetykę dapagliflozyny.

#### 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 sulfonylomocznikiem lub insuliną.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

We wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 12 badań klinicznych kontrolowanych placebo,, 1193 ochotników stosowało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 1393 stosowało placebo.

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych (leczenie krótkotrwałe) u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg była taka sama jak w grupie placebo. Kilka działań niepożądanych spowodowało przerwanie terapii, a ich odsetek był podobny wśród badanych grup. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii dapagliflozyną w dawce 10 mg to: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (0,4%), zakażenia układu moczowego (0,3%), nudności (0,2%), zawroty głowy (0,2%), i wysypka (0,2%). U jednego ochotnika otrzymującego dapagliflozynę wystąpiło działanie niepożądane dotyczące wątroby, zdiagnozowane jako polekowe zapalenie wątroby i (lub) autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim 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 sulfonilomocznikiem (SU) lub insuliną. Przypadki hipoglikemii obserwowano częściej w przypadku terapii skojarzonych z sulfonilomocznikiem 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo<sup>a</sup>

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki przącia i powiązane zakażenia narządów płciowych <sup>b</sup> zakażenia układu moczowego <sup>b</sup>	świąd sromu i pochwy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) <sup>b</sup>		niedobór płynów <sup>b</sup> , nadmierne pragnienie
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców	
Zaburzenia nerek i układu moczowego		dysuria wielomocz <sup>d</sup>	nykturia
Badania laboratoryjne		dyslipidemia <sup>f</sup> zwiększony hematokryt <sup>g</sup>	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi zwiększenie stężenia mocznika we krwi

<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 żołądki przącia i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądki przącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie przącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

<sup>d</sup>Wielomocz dotyczy następujących określeń: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

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

<sup>f</sup>Średnie zmiany procentowe, w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 1,4% vs. -0,4%; frakcja HDL cholesterolu 5,5% vs. 3,8%; frakcja LDL cholesterolu 2,7% vs. -1,9%; trójglicerydy -5,4% vs. -0,7%.

<sup>g</sup>Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,15% w stosunku do -0,40% w grupie placebo.

\*zgłaszano u  $\geq 2\%$  pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i  $\geq 1\%$  częściej niż w grupie placebo.

\*\*zgłaszano u  $\geq 0,2\%$  ochotników i o  $\geq 1\%$  częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg bez względu na ochronę glikemiczną w porównaniu z placebo.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Hipoglikemia

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

Częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna (< 4%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. 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 sulfonylomocznik lub insulinę (patrz punkt 4.5).

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

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, częściej obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii w grupie pacjentów stosujących insulinę z dapagliflozyną w dawce 10 mg (40,3 %), niż w grupie pacjentów stosujących insulinę z placebo (34,0 %).

#### Niedobór płynów

Reakcje związane z niedoborem płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 0,8% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,4% u 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 prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 4,8% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,9% 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 9,7% i 3,4% 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 4,3 % vs. 3,7 %; 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.

#### Parathormon (PTH)

Obserwowano niewielki wzrost stężenia parathormonu w surowicy, przy czym wzrost stężenia był większy u pacjentów z większą wartością wyjściową parathormonu. Po rocznym 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 (1,47%) i placebo lub lekiem porównawczym (1,35%), 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 stwierdzonego 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 2,5 % pacjentów leczonych dapagliflozyną i u 1,1% 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 1,5% pacjentów leczonych dapagliflozyną i 0,4% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4).

#### 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. Inne leki obniżające stężenie glukozy, z wyjątkiem insuliny, kod ATC: A10BX09

#### Mechanizm działania

Dapagliflozyna jest bardzo silnym ( $K_i$ : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera 2 glukozy sodowej (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 przemijającą natriurezą.

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

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

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

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

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W jedenastu podwójnie zaślepionych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Forxiga brało udział 5693 ochotników z cukrzycą typu 2; 3939 ochotników leczono dapagliflozyną. 10 badań obejmowało czas leczenia wynoszący 24 tygodnie, 5 badań przedłużono o okres od 24 do 78 tygodni (całkowity czas trwania badania wynosił do 102 tygodni), a jedno badanie trwało 52 tygodnie. Średni czas trwania cukrzycy u ochotników wynosił od 1,4 do 16,9 lat. U 51% występowały łagodne zaburzenia czynności nerek, a u 12 % umiarkowane. 51% ochotników to mężczyźni, 84% było rasy białej, 10% to Azjaci, 3% to przedstawiciele rasy czarnej, 3% to przedstawiciele innych grup rasowych. 80% ochotników miało indeks masy ciała (BMI)  $\geq 27$ .

#### Kontrola glikemiczna

##### Monoterapia

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

W wydłużonym okresie badania, zmniejszenie wartości HbA1c utrzymywało się przez okres do 102 tygodnia (-0,63% i 0,18% 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

	<b>Monoterapia</b>	
	<b>Dapagliflozyna 10 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	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, stosowanie produktu leczniczego Forxiga oceniano jako terapię dodaną do leczenia metforminą w porównaniu z sulfonilomocznikiem (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). Przynajmniej jeden przypadek hipoglikemii obserwowano u znacząco mniejszego odsetka ochotników w grupie leczonej dapagliflozyną (3,5%) w porównaniu z grupą leczoną glipizydem (40,8%) w ciągu 52 tygodni leczenia.

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
Odchylenia ze stosowania glipizydu + metforminy <sup>c</sup> (95% CI)	0,00 <sup>d</sup> (-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
Odchylenia ze stosowania glipizydu + metforminy <sup>c</sup> (95% CI)	-4,65* (-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 lub insuliną powodowała statystycznie znaczące zmniejszenie wartości HbA1c po 24 tygodniach, w porównaniu z placebo ( $p < 0,0001$ ; Tabela 4 i 5).

W oparciu o analizę długookresowych, powtórzonych badań, wyłączając dane po interwencji, zmniejszenie wartości HbA1c obserwowane w 24 tygodniu utrzymywało się w 2 badaniach dotyczących terapii dodanej (glimepiryd i insulina) w 48 tygodniu. Dodatkowo, 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).

Tabela 4 Wyniki 24 tygodniowych (LOCF<sup>a</sup>) kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy, glimepirydu

	Terapia dodana			
	Metformina <sup>1</sup>		Sulfonylomocznik (glimepiryd <sup>2</sup> )	
	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo
N <sup>b</sup>	135	137	151	145
<b>HbA1c (%)</b>				
Wartości wyjściowe (mediana)	7,92	8,11	8,07	8,15
Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-0,84	-0,30	-0,82*	-0,13
Odchylenia ze	-0,54*		-0,68*	



stosowania placebo <sup>c</sup>				
(95% CI)	(-0,74, -0,34)		(-0,86, -0,51)	
<b>Ochotnicy (%) osiągający: HbA1c &lt; 7%</b>				
Skorygowany dla wartości wyjściowych	40.6**	25.9*	31.7*	13.0
<b>Masa ciała (kg)</b>				
Wartości wyjściowe (mediana)	86.28	87.74	80.56	80.94
Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-2.86	-0.89	-2.26	-0.72
Odchylenia ze stosowania placebo <sup>c</sup>	-1.97*		-1.54*	
(95% CI)	(-2.63, -1.31)		(-2.17, -0.92)	

<sup>1</sup> Metformina  $\geq$  1500 mg/dzień; <sup>2</sup> glimepiryd 4 mg/dzień

<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 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>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Wartości wyjściowe (mediana)	8,58	8,46
Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Różnice ze 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
Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Odchylenia ze stosowania placebo <sup>c</sup>	-1,68*	
(95% CI)	(-2,19, -1,18)	
<b>Średnia dzienna dawka insuliny (IU)</b>		

Wartości wyjściowe (mediana) <sup>1</sup>	77,96	73,96
Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Odchylenia ze 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% (%)	19,6**	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 sulfonilomocznik, a reszta inne leki doustne obniżające stężenie glukozy.

#### *Stężenie glukozy na czczo*

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny w monoterapii lub jako terapia dodana do metforminy, glibepirydu lub insuliny powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (-1,64 do -1,20 mmol/l [-29,6 do -21,7 mg/dl]) w porównaniu do placebo (-0,33 do 0,18 mmol/l [-6,0 do 3,3 mg/dl]). Efekt taki wystąpił już w 1 tygodniu terapii i utrzymywał się w przedłużonym badaniu do 102 tygodnia.

#### *Stężenie glukozy po posiłku*

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

#### *Masa ciała*

Stosowanie 10 mg dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy, glibepirydu lub insuliny powodowało statystycznie znaczące zmniejszenie masy ciała w 24 tygodniu. W długotrwałych badaniach, kiedy dapagliflozyna dodana była do metforminy, efekt taki utrzymywał się w 52 tygodniu (-4,65 kg redukcja w porównaniu z glibizydem) i w 102 tygodniu (-3,07 kg zmniejszenie w porównaniu z placebo).

W 24 tygodniowym badaniu na 182 ochotnikach z cukrzycą zastosowano badanie DXA (dual energy X-ray absorptiometry), aby ocenić skład ciała, i wykazano znaczące zmniejszenie w przypadku stosowania dapagliflozyny w dawce 10 mg w połączeniu z metforminą w porównaniu z placebo plus metformina, w zakresie masy ciała i masie tkanki tłuszczowej zmierzonej za pomocą DXA niż w przypadku tkanki chudej lub utraty płynów. Stosowanie leku Forxiga w połączeniu z metforminą powodowało 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 12 badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazała, że stosowanie 10 mg dapagliflozyny powodowało zmianę ciśnienia skurczowego od wartości wyjściowych o -4,4 mmHg i rozkurczowego o -2,1 mmHg w porównaniu z odpowiednio -0,9 mmHg i -0,5 mmHg w przypadku placebo w 24 tygodniu.

### Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

W programie badań klinicznych przeprowadzono metaanalizy incydentów sercowo-naczyniowych. W programie klinicznym u 36,6% ochotników występowały choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie (wyłączając nadciśnienie) a u 70,0% 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 1,64% na pacjento-rok u ochotników leczonych dapagliflozyną i 1,99% na pacjento-rok u ochotników stosujących leki porównawcze. Współczynnik ryzyka porównujący dapagliflozynę i leki porównawcze wynosił 0,82% (95% CI: 0,58, 1,15), 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 0.79 (95% CI: 0,54, 1,17)

### 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 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Średnia zmiana od wartości wyjściowych HbA1c w 24 tygodniu wynosiła odpowiednio -0,44% i -0,32%, 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 osiągane 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 l.

### Metabolizm

Dapagliflozyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do uzyskania dapagliflozyny 3-O-glukuronidu, który jest nieaktywnym metabolitem. Dapagliflozyny 3-O-glukuronid lub inne

metabolity nie biorą udziału w obniżaniu stężenia glukozy. Formowanie dapagliflozyny 3-O-glukuronidu odbywa się za pomocą UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie dla drogi wydalania.

### Eliminacja

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

### Liniiowość

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<sub>ss</sub> 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 (E1201)

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**

Bliстер 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**

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Bristol-Myers Squibb House

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge

Middlesex

UB8 1DH

Wielka Brytania

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA 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 ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**



## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

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

### System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

### Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
  - w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
  - na żądanie Europejskiej Agencji Leków.
- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

**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 NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG  
Bristol-Myers Squibb House  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge  
Middlesex  
UB8 1DH  
Wielka Brytania

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

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

Forxiga 5 mg

## **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**

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG  
Bristol-Myers Squibb House  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge  
Middlesex  
UB8 1DH  
Wielka Brytania

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

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

Forxiga 10 mg

**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**

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

**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**

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

**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**

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

**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**

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Poniedziałek Wtorek Środa Czwartek Piątek Sobota Niedziela

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Forxiga, 5 mg, tabletki powlekane**  
**Forxiga, 10 mg, tabletki powlekane**  
Dapagliflozyna

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

### Spis treści ulotki:

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

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

Lek Foriga zawiera substancję czynną, dapagliflozynę. Należy do grupy leków nazywanych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

- Są to leki stosowane doustnie w cukrzycy.
- Ich działanie polega na zmniejszeniu stężenia cukru (glukozy) we krwi.

Lek Forxiga działa poprzez usuwanie nadmiaru cukru z organizmu wraz z moczem.

Lek Forxiga jest stosowany w leczeniu cukrzycy zwanej cukrzycą typu 2 u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych). Cukrzyca typu 2 to rodzaj cukrzycy, który zwykle występuje u starszych pacjentów. U pacjentów z cukrzycą typu 2 trzustka nie wytwarza odpowiedniej ilości insuliny lub organizm nie reaguje na wytworzoną insulinę, przez co znacznie zwiększa się stężenie cukru we krwi. Lek Forxiga powoduje, że nadmiar cukru jest wydalany z organizmu wraz z moczem.

- Lek Forxiga jest stosowany, kiedy nie można uzyskać właściwej kontroli choroby po zastosowaniu innych leków przeciwcukrzycowych, diety i wysiłku fizycznego.
- Lekarz może zalecić stosowanie leku Forxiga samego, jeśli pacjent nie toleruje metforminy, lub z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Może to być inny lek stosowany doustnie (i) lub insulina podawana we wstrzyknięciach.

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

### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Forxiga

#### Kiedy nie stosować leku Forxiga

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

#### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Forxiga należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta występuje cukrzyca typu 1 – rodzaj cukrzycy, który zwykle występuje u młodych osób, organizm pacjenta nie produkuje insuliny.
- jeśli pacjent ma zwiększoną ilość „ciał ketonowych” w moczu lub krwi. Jest to objaw widoczny w wynikach badań laboratoryjnych, kwasicy cukrzycowej - powikłanie cukrzycy objawiające się szybką utratą masy ciała, nudnościami lub wymiotami, słodkim zapachem oddechu, słodkim lub metalicznym posmakiem w ustach, specyficznym zapachem moczu lub potu
- jeśli u pacjenta występują choroby nerek – lekarz może zalecić stosowanie innego leku.
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby – lekarz może rozpocząć leczenie od mniejszej dawki
- jeśli pacjent ma ciężką chorobę serca w wywiadzie lub przeszedł udar
- jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie tętnicze (leki przeciwnadciśnieniowe) i ma niskie ciśnienie tętnicze w wywiadzie (hipotensja). Więcej informacji podano poniżej, Inne leki i Forxiga.
- jeśli pacjent ma bardzo duże stężenia glukozy we krwi, przez co jest odwodniony (utrata zbyt dużej ilości płynów). Możliwe objawy nadmiernej utraty płynów wymienione są na początku punktu 4, „Możliwe działania niepożądane”. Przed rozpoczęciem stosowania leku należy poinformować lekarza, jeśli wystąpił którykolwiek z wymienionych objawów.
- jeśli u pacjenta występują nudności, wymioty lub gorączka lub jeśli pacjent nie jest zdolny do jedzenia lub picia. Może to powodować odwodnienie. Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Forxiga do chwili poprawy stanu pacjenta, aby zapobiec odwodnieniu.
- jeśli u pacjenta często występują zakażenia układu moczowego.
- jeśli pacjent ma 75 lat lub więcej. Nie należy wówczas rozpoczynać stosowania leku Forxiga.
- jeśli pacjent przyjmuje inny lek zawierający pioglitazon, zmniejszający stężenie cukru we krwi. Nie należy wówczas rozpoczynać stosowania leku Forxiga. Więcej informacji - patrz punkt „Inne leki i Forxiga”
- jeśli u pacjenta występuje zwiększenie liczby czerwonych krwinek, obserwowane w wynikach badań.

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

### **Kontrola czynności nerek**

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

### **Glukoza w moczu**

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

### **Dzieci i młodzież**

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

### **Inne leki i Forxiga**

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

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi:

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

### **Ciąża i karmienie piersią**

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

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

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Forxiga nie ma wpływu lub wpływ ten jest nieznaczny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Stosowanie tego leku wraz z innymi lekami, takimi jak sulfonilomocznik lub insulina, może spowodować nadmierne zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia), objawiające się drżeniem mięśni, nadmierną potliwością i zaburzeniami widzenia, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli po przyjęciu leku Forxiga pacjent czuje się oszołomiony lub ma zawroty głowy.

### **Lek Forxiga zawiera laktozę**

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

## **3. Jak stosować lek Forxiga**

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

### **Jaką ilość leku stosować**

- Zalecana dawka to 10 mg tabletki raz na dobę.
- Lekarz może zalecić rozpoczęcie leczenia od dawki 5 mg, jeśli u pacjenta występują choroby wątroby.
- Lekarz przepisze dawkę właściwą dla pacjenta.

### **Stosowanie leku**

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

Lekarz może zalecić stosowanie leku Forxiga wraz z innymi lekami, aby obniżyć poziom cukru we krwi. Mogą być to leki stosowane doustnie lub insulina podawana we wstrzyknięciu. Należy pamiętać, aby stosować te leki zgodnie z zaleceniami lekarza. Pomoże to uzyskać najlepsze wyniki leczenia.

### **Dieta i ćwiczenia**

Aby właściwie kontrolować cukrzycę, należy nadal stosować właściwą dietę i uprawiać ćwiczenia, nawet jeśli pacjent stosuje ten lek. Ważne jest, aby stosować się do zaleceń lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki dotyczących diety i ćwiczeń. Szczególnie, jeśli pacjent znajduje się na diecie cukrzycowej kontrolującej masę ciała, powinien kontynuować dietę podczas stosowania leku Forxiga.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Forxiga**

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

### **Pominięcie przyjęcia leku Forxiga**

Sposób postępowania w przypadku pominięcia dawki, w zależności od czasu, który pozostał do przyjęcia następnej dawki.

- Jeśli do zastosowania następnej dawki pozostało 12 godzin i więcej, należy zastosować lek Forxiga, jak tylko pacjent sobie o tym przypomni. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Jeśli do zastosowania następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, należy pominąć zapomnianą dawkę. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Przerwanie stosowania leku Forxiga**

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

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

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

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

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

- Utrata zbyt dużej ilości płynów z organizmu (odwodnienie), co zdarza się niezbyt często.

Objawy zbyt dużej utraty płynów z organizmu to:

- Suchość lub lepkość w ustach, uczucie nadmiernego pragnienia
- Uczucie senności lub zmęczenia
- Wydalanie małej ilości moczu lub niewydalenie moczu
- Przyspieszony rytm serca.

- Zakażenia układu moczowego, co zdarza się często.

Objawy ostrego zakażenia układu moczowego:

- Gorączka i (lub) dreszcze
- Uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- Ból pleców lub boku.

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

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

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia) – podczas stosowania tego leku z sulfonilomocznikiem lub insuliną

Objawy małego stężenia cukru we krwi:

- Drżenia, pocenie, uczucie niepokoju, przyspieszony rytm serca
- Uczucie głodu, ból głowy, zaburzenia widzenia
- Zmiany nastroju lub uczucie splątania.

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

#### **Inne działanie niepożądane podczas stosowania leku Forxiga:**

Często (może wystąpić u 1 na 10 pacjentów)

- Drożdżakowe zakażenia (pleśniawki) penisa lub pochwy
- Ból pleców
- Nadmierne wydalanie moczu lub potrzeba częstszego oddawania moczu
- Zmiany stężenia cholesterolu lub tłuszczu we krwi (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych)



- Zmiany ilości czerwonych krwinek (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych)

Niezbyt często (może wystąpić u 1 na 100 pacjentów)

- Nietypowe krwawienia, wydzielina, świąd lub przykry zapach z pochwy
- Pragnienie
- Zaparcia
- Nadmierne pocenie się
- Wstawanie w nocy, aby oddać mocz
- Zmiany w wynikach laboratoryjnych testów krwi (np. kreatynina lub mocznik)

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## 5. Jak przechowywać lek Forxiga

- Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub kartoniku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Forxiga

- Substancją czynną leku jest dapagliflozyna.

Jedna tabletką powlekana Forxiga 5 mg zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny.

Jedna tabletką powlekana Forxiga 10 mg zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 10 mg dapagliflozyny.

- Inne składniki leku to
  - Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna (E460i), laktoza bezwodna (patrz punkt 2 „Lek Forxiga zawiera laktozę”, krospowidon (E1201), krzemu dwutlenek (E551), magnezu stearynian (E470b).
  - Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172).

### Jak wygląda lek Forxiga i co zawiera opakowanie

- Tabletki powlekane leku Forxiga 5 mg są żółte i okrągłe, o średnicy 0,7 cm. Z jednej strony są oznaczone „5”, z drugiej strony „1427”.
- Tabletki powlekane leku Forxiga 10 mg są żółte i romboidalne, o wymiarach 1,1 x 0,8 cm. Z jednej strony są oznaczone „10”, z drugiej strony „1428”.

Leki Forxiga 5 mg i 10 mg są dostępne w blistrach z folii aluminiowej w opakowaniach zawierających 14, 28 lub 98 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji, z oznakowanymi dniami tygodnia i 30x1 lub 90x1 tabletek powlekanych w blistrze perforowanym, jednostkowym.

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

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny  
Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG  
Bristol-Myers Squibb House  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge  
Middlesex  
UB8 1DH  
Wielka Brytania

**Wytwórca**

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

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

**België/Belgique/Belgien**

Bristol-Myers Squibb Belgium S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Luxembourg/Luxemburg**

Bristol-Myers Squibb Belgium S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi  
Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi  
Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Malta**

Bristol-Myers Squibb S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42 0

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway LTD  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi  
Kft.  
Tel: + 372 6827 400

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 5796666

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor HF  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi  
Kft.  
Tel: + 371 6750 21 85

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi  
Kft.  
Tel: + 370 5 2790 762

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi  
Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji:**

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