

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forxiga 5 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny.

*Substancje pomocnicze o znanym działaniu:*

Jedna tabletkę 5 mg zawiera 25 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Żółte, dwuwypukłe, okrągłe tabletkę 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 do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej

- cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne, w celu poprawy kontroli glikemii,
  - w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.
  - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.
- cukrzycy typu 1 w skojarzeniu z insuliną u pacjentów ze wskaźnikiem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, gdy insulina nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii pomimo optymalnej insulinoterapii.

Wyniki badań klinicznych w analizowanych populacjach, wpływ na kontrolę glikemii i leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi, patrz punkt 4.4, 4.5 i 5.1

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

#### Cukrzyca typu 2

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

#### Cukrzyca typu 1

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

Zalecana dawka to 5 mg raz na dobę.

Dapagliflozynę można podawać wyłącznie jako uzupełnienie leczenia insuliną.

*Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną:*

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

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

*Monitorowanie stężenia ciał ketonowych podczas leczenia:*

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

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

**Tabela 1**

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

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

#### Specjalne grupy pacjentów

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

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

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

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

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

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

#### Zaburzenia czynności nerek

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

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

Czynność nerek należy kontrolować zgodnie z poniższym schematem:

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

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

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

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

#### Cukrzycowa kwasica ketonowa

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

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

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

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

#### Cukrzyca typu 2

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

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

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

### Cukrzyca typu 1

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

#### *Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną*

Przed rozpoczęciem leczenia, u pacjentów należy ocenić ryzyko wystąpienia DKA

Nie należy rozpoczynać leczenia dapagliflozyną u pacjentów z wyższym ryzykiem DKA, takich jak:

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

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

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

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

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

*Podczas leczenia dapagliflozyną:*

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

*Monitorowanie stężenia ciał ketonowych:*

Należy poinformować pacjenta, że powinien oznaczyć u siebie stężenie ciał ketonowych (w moczu lub we krwi), jeśli wystąpią u niego objawy podmiotowe lub przedmiotowe kwasicy ketonowej.

Korzystniej jest wykonać oznaczenia ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Na początku leczenia dapagliflozyną, od jednego do dwóch tygodni należy regularnie kontrolować stężenie ciał ketonowych, następnie częstość wykonywania oznaczeń ciał ketonowych należy zindywidualizować, w zależności od trybu życia pacjenta i (lub) czynników ryzyka (patrz punkt 4.2).

Stężenie ciał ketonowych należy oznaczyć również w sytuacjach, które mogą sprzyjać rozwojowi kwasicy ketonowej lub zwiększać jej ryzyko.

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

#### Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

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

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

#### Zakażenia układu moczowego

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

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

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

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

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

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

#### Niewydolność serca

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

#### Pacjenci leczeni pioglitazonem

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

#### Zwiększony hematokryt

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

#### Amputacje w obrębie kończyn dolnych

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

#### Badanie moczu

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

#### Laktoza

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

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

#### Interakcje farmakodynamiczne

##### Leki moczopędne

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

##### Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny

Insulina i substancje zwiększające jej wydzielanie, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z insuliną i substancjami



zwiększającymi wydzielanie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2 może być konieczne zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.2 i 4.8)

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

#### Interakcje farmakokinetyczne

Metabolizm dapagliflozyny zachodzi głównie poprzez 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, hydrochlorotiazylu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwzakrzepowego warfaryny, co zbadano za pomocą INR. Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce 20 mg i symwastatyny (substrat CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC aktywnej postaci symwastatyny (kwasu). Zwiększenie ekspozycji symwastatyny i aktywnej postaci symwastatyny (kwasu) nie jest rozpatrywane jako znaczące klinicznie.

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

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

#### Populacja pediatryczna

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie wśród dorosłych pacjentów.

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

### Ciąża

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

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

### Karmienie piersią

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

### Płodność

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

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

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

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

#### Cukrzyca typu 2

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

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

#### Cukrzyca typu 1

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

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z nich nie było zależne od dawki.

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

**Tabela 2. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo<sup>a</sup> i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu**

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

		dyslipidemia <sup>h</sup>	mocznika we krwi <sup>**</sup> zmniejszenie masy ciała <sup>**</sup>		
--	--	---------------------------	---	--	--

<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 prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądki prącia, 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 prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

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

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

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

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

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

<sup>i</sup> Patrz punkt 4.4

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

<sup>k</sup> Częstość występowania działania niepożądanego została stwierdzona na podstawie 2 badań kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1.

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

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

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Badania kliniczne z cukrzycą typu 2

#### Hipoglikemia

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

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

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glibepiryd, w tygodniach 24 i 48, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glibepiryd z dapagliflozyną

w dawce 10 mg (6,0% i odpowiednio 7,9%), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1% i odpowiednio 2,1%).

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

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

#### *Niedobór płynów*

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

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

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

#### *Zakażenia układu moczowego*

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

#### *Wzrost wartości kreatyniny*

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

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

### *Parathormon (PTH)*

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

### *Nowotwory złośliwe*

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

### *Badania kliniczne w cukrzycy typu 1*

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

### *Cukrzycowa kwasica ketonowa*

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

### Specjalne grupy pacjentów

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

U pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat z cukrzycą typu 2 działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności nerek lub ich niewydolnością wystąpiły u 7,7% pacjentów leczonych dapagliflozyną i u 3,8% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4). Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. W większości przypadków te działania niepożądane były przemijające i odwracalne. U pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat z cukrzycą typu 2 najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym dotyczącym niedoboru płynów był spadek ciśnienia krwi; dotyczyło to 1,7% pacjentów leczonych dapagliflozyną i 0,8% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

#### **Polska**

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

Dapagliflozyna jest bardzo silnym ( $K_i$ : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem 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).

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Cukrzyca typu 2

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

##### Kontrola glikemiczna

##### Monoterapia

Aby ocenić bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Forxiga w monoterapii u pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 przeprowadzono podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie kliniczne trwające 24 tygodnie (z dodatkowym okresem wydłużenia czasu trwania badania). Zastosowanie dapagliflozyny raz na dobę powodowało znaczące klinicznie ( $p < 0,0001$ ) zmniejszenie wartości HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do placebo (Tabela 3).



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

**Tabela 3 Wyniki w 24 tygodniu (LOCF<sup>a</sup>) kontrolowanego placebo badania klinicznego dotyczącego stosowania dapagliflozyny w monoterapii**

	Monoterapia	
	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo
N <sup>b</sup>	70	75
<b>Wartości wyjściowe (mediana) HbA1c (%)</b>	8,01	7,79
Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-0,89	-0,23
Odchylenia ze stosowania placebo lub metforminy samej <sup>c</sup> (95% CI)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
<b>Ochotnicy (%) osiągnący: 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 uzupełniające w terapii skojarzonej*

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

**Tabela 4 Wyniki w 52 tygodniu (LOCF<sup>a</sup>) aktywnie kontrolowanego badania porównującego dapagliflozynę do glipizydu w terapii dodanej do metforminy**

Parametr	Dapagliflozyna + metformina	Glipizyd + metformina
N <sup>b</sup>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
Wartości wyjściowe (mediana)	7,69	7,74

Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Różnica względem stosowania glipizydu + metforminy <sup>c</sup> (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
Różnica względem 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, metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika, sitagliptyną (z metforminą lub bez niej) lub insuliną powodowała statystycznie znaczące zmniejszenie wartości HbA1c po 24 tygodniach, w porównaniu z placebo ( $p < 0,0001$ ; Tabela 5, 6 oraz 7).

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

**Tabela 5. Wyniki 24 tygodniowych (LOCF<sup>a</sup>) kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy lub sitagliptyny (z metforminą lub bez niej)**

	Terapia dodana			
	Metformina <sup>1</sup>		DPP-4 inhibitor (sitagliptyna <sup>2</sup> ) ± Metformina <sup>1</sup>	
	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	135	137	223	224
<b>HbA1c (%)</b>				
Wartości wyjściowe (mediana)	7,92	8,11	7,90	7,97
Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-0,84	-0,30	-0,45	0,04

Różnica względem stosowania placebo <sup>c</sup> (95% CI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
<b>Ochotnicy (%) osiągający: HbA1c &lt; 7%</b> Skorygowany dla wartości wyjściowych	40,6**	25,9		
<b>Masa ciała (kg)</b> Wartości wyjściowe (mediana) Zmiany od wartości wyjściowych <sup>c</sup> Różnica względem stosowania placebo <sup>c</sup> (95% CI)	86,28 -2,86 -1,97* (-2,63, -1,31)	87,74 -0,89	91,02 -2,14 -1,89* (-2,37, -1,40)	89,23 -0,26

<sup>1</sup> Metformina  $\geq$  1500 mg/dobę;

<sup>2</sup> sitagliptyna 100 mg/dobę

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabela 7. 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
Zmiana względem wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Różnica względem stosowania placebo <sup>c</sup>	-0,60*	
(95% CI)	(-0,74, -0,45)	
<b>Masa ciała (kg)</b>		
Wartości wyjściowe (mediana)	94,63	94,21
Zmiana względem wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Różnica względem stosowania placebo <sup>c</sup>	-1,68*	
(95% CI)	(-2,19, -1,18)	
<b>Średnia dzienna dawka insuliny (IU)<sup>1</sup></b>		
Wartości wyjściowe (średnia) <sup>1</sup>	77,96	73,96
Zmiana względem wartości wyjściowych <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Różnica względem stosowania placebo <sup>c</sup>	-6,23*	
(95% CI)	(-8,84, -3,63)	
Ochotnicy, u których średnia dzienna dawka insuliny zmniejszyła się o co najmniej 10% (%)	19,7**	11,0

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

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

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

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

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

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

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

#### *Skojarzenie z metforminą u pacjentów u których poprzednio nie stosowano farmakoterapii*

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

Leczenie dapagliflozyną w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą (do 2000 mg na dobę) przyniosło znaczną poprawę wartości HbA1c w porównaniu do zastosowania pojedynczych substancji (Tabela 8) i doprowadziło do większych redukcji stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) (w porównaniu do zastosowania pojedynczych substancji) i masy ciała (w porównaniu do metforminy).

**Tabela 8. Wyniki 24 tygodniowego (LOCF<sup>a</sup>) aktywnie kontrolowanego badania z zastosowaniem dapagliflozyny i metforminy w terapii skojarzonej u pacjentów nie stosujących poprzednio farmakoterapii**

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

<sup>a</sup>LOCF: wynik ostatniej obserwacji/pomiaru (u pacjentów, którzy otrzymali lek doraźny sprzed zastosowania leku doraźnego) przeniesiony naprzód

<sup>b</sup>Wszyscy randomizowani uczestnicy badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę podwójnie zaślepionego badanego produktu leczniczego podczas krótkotrwałego podwójnie zaślepionego okresu leczenia.

<sup>c</sup> Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana względem wartości początkowych

\*wartość p <0,0001.

#### *Leczenie skojarzone z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu*

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

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

	Dapagliflozyna 10 mg QD +	Dapagliflozyna 10 mg QD +	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW +
Parametr	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW	Placebo QW	Placebo QD
N	228	230	227
<b>HbA1c (%)</b>			
Wartości wyjściowe (średnia)	9,29	9,25	9,26

Zmiany od wartości wyjściowych <sup>a</sup>	-1,98	-1,39	-1,60
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym produktem leczniczym (95% CI)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
<b>Uczestnicy (%) osiągający: HbA1c &lt; 7%</b>	44,7	19,1	26,9
<b>Masa ciała (kg)</b>			
Wartości wyjściowe (średnia)	92,13	90,87	89,12
Zmiany od wartości wyjściowych <sup>a</sup>	-3,55	-2,22	-1,56
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym produktem leczniczym (95% CI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

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

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

\*p < 0.001, \*\*p < 0.01.

Wartości p są wszystkimi wartościami p skorygowanymi względem wielokrotnych porównań.

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

#### Stężenie glukozy na czczo

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

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

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

#### Stężenie glukozy po posiłku

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

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

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

#### Masa ciała

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

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

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

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

#### Ciśnienie krwi

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

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

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



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

#### Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

W programie badań klinicznych przeprowadzono metaanalizy incydentów sercowo-naczyniowych. W programie klinicznym u 34,4% ochotników występowały choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie (wyłączając nadciśnienie) a u 67,9% nadciśnienie. Incydenty sercowo-naczyniowe były rozpoznawane przez niezależny komitet rozstrzygający. Pierwszorzędowy punkt końcowy to czas do wystąpienia pierwszego przypadku z wymienionych: śmierć sercowo-naczyniowa, udar, zawał mięśnia sercowego lub hospitalizacja ze względu na niestabilną dławicę piersiową. Pierwszorzędowe incydenty wystąpiły ze wskaźnikiem 1,62% na pacjento-rok u ochotników leczonych dapagliflozyną i 2,06% na pacjento-rok u ochotników stosujących leki porównawcze. Współczynnik ryzyka porównujący dapagliflozynę i leki porównawcze wynosił 0,79% (95% CI: 0,58, 1,07), wskazując, iż w tych analizach Forxiga nie powoduje zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2. Dla zgonu z powodu zaburzeń krążenia, zawału mięśnia sercowego oraz udaru stwierdzono współczynnik ryzyka 0,77 (95% CI: 0,54, 1,10)

#### Niewydolność nerek

*Umiarkowana niewydolność nerek CKD3A (eGFR  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

Skuteczność dapagliflozyny oceniano w specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i eGFR  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w wyniku standardowego postępowania. Leczenie dapagliflozyną spowodowało zmniejszenie stężenia HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 10).

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

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

<sup>a</sup> Metformina lub chlorowodorek metforminy stanowiły część standardowego leczenia u 69,4% i 64,0% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i placebo.

<sup>b</sup> Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości początkowej

<sup>c</sup> Obliczona na podstawie średniej z metody najmniejszych kwadratów skorygowanej dla wartości początkowej

\* p<0,001

#### 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).

### Cukrzyca typu 1

Dapagliflozyna w leczeniu wspomagającym do insuliny podawanej w dawce podlegającej dostosowaniu była oceniana w dwóch 24-tygodniowych, randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z 28-tygodniowym badaniem przedłużonym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 i nieodpowiednią kontrolą glikemii (definiowaną jako  $HbA1c \geq 7,5\%$ ) podczas leczenia samą insuliną. Po 8-tygodniowym okresie wprowadzającym w celu optymalizacji leczenia cukrzycy u każdego pacjenta (kontrola glikemii, w tym hiperglikemii i hipoglikemii, dieta i ćwiczenia fizyczne), łącznie 1 646 pacjentów z  $HbA1c \geq 7,5\%$  i  $\leq 10,5\%$  zostało losowo przydzielonych do leczenia dapagliflozyną w dawce 5 mg podawaną raz na dobę, dapagliflozyną w dawce 10 mg podawaną raz na dobę lub placebo podawanym raz na dobę. Przez cały czas trwania badania dawkę insuliny dostosowywano, jeśli uznano to za właściwe.

### Kontrola glikemii

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

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

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

Parametr skuteczności	Badanie MB102229		Badanie MB102230	
	Dapagliflozyna	Placebo	Dapagliflozyna	Placebo
	5 mg + Insulina	+ Insulina	5 mg + Insulina	+ Insulina
	N=259	N=260	N=271	N=272
<b>HbA1c (%)</b>				
Wartość początkowa (średnia)	8,52	8,50	8,45	8,40
Zmiana względem wartości początkowej	-0,45	-0,03	-0,34	0,03
Różnica względem placebo	-0,42*		-0,37*	
95% CI	(-0,56, -0,28)		(-0,49, -0,26)	
<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli <math>\geq 0,5\%</math> zmniejszenie <math>HbA1c</math> bez ciężkiej hipoglikemii</b>	49,6*	25,3	39,5*	20,1
<b>Masa ciała (kg)</b>				

Parametr skuteczności	Badanie MB102229		Badanie MB102230	
	Dapagliflozyna	Placebo	Dapagliflozyna	Placebo
	5 mg + Insulina	+ Insulina	5 mg + Insulina	+ Insulina
Wartość początkowa (średnia)	81,67	84,42	79,22	79,03
Zmiana względem wartości początkowej	-2,84	0,15	-2,50	0,06
Różnica względem placebo	-2,96*		-2,56*	
95% CI	(-3,63, -2,28)		(-3,12, -2,00)	

\*  $p < 0,0001$  w porównaniu z placebo

#### Zmienność stężenia glukozy we krwi

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

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

#### Dawka insuliny

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

#### Masa ciała

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

#### Dzieci

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

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

Geometryczne średnie wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  dapagliflozyny w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek 10 mg raz na dobę wynosiły odpowiednio 158 ng/ml i 628 ng h/ml. Całkowita biodostępność po doustnym zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg wynosi 78%. Zastosowanie dapagliflozyny

wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem powoduje zmniejszenie wartości  $C_{max}$  o 50% i wydłużenie  $T_{max}$  o około 1 godzinę, ale nie zmienia wartości AUC w porównaniu z wynikami otrzymanymi po zastosowaniu leku na czczo. Zmiany te nie są rozważane jako klinicznie znaczące. Dlatego też, produkt leczniczy Forxiga może być stosowany zarówno w trakcie jak i między posiłkami.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

### Liniowość

Ekspozycja dapagliflozyny rośnie proporcjonalnie do zwiększania jej dawki w zakresie od 0,1 do 500 mg, a jej farmakokinetyka pozostaje bez zmian po 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

Krospowidon (E1202)

Krzemu dwutlenek (E551)

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy (E1203)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

Żelaza tlenek żółty (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

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

Blister Alu/Alu.

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

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

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

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

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

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

20 marca 2019

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