

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Forxiga 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat de 10 mg conține lactoză anhidră 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Diabet zaharat de tip 2

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

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Tratamentul cu Forxiga nu trebuie inițiat la pacienți cu o rată a filtrării glomerulare [RFG] <60 ml/minut și trebuie întrerupt la pacienții cu valori ale RFG aflate persistent sub 45 ml/minut. (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei pe baza funcției renale.

Insuficiență hepatică

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

Vârstnici (≥ 65 ani)

În general, nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă. Trebuie luate în considerare funcția renală și riscul depleției volemică (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală

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

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

Se recomandă monitorizarea funcției renale, după cum urmează:

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

Insuficiență hepatică

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

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

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

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

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

Cetoacidoza diabetică

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

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

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

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

Diabet zaharat de tip 2

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

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

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

Diabet zaharat de tip 1

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

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

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

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

Infecții ale tractului urinar

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

Vârstnici (≥ 65 ani)

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

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

Insuficiență cardiacă

Nu există experiență obținută în studiile clinice efectuate cu dapagliflozin administrat în insuficiența cardiacă clasa IV NYHA.

Amputații ale membrelor inferioare

O creștere a cazurilor de amputație a membrelor inferioare (în principal, a degetului de la picior) a fost observată în studiile clinice pe termen lung în curs de desfășurare, cu un alt inhibitor al SGLT2. Nu se cunoaște dacă acest lucru constituie un efect de clasă. Este importantă consilierea tuturor pacienților diabetici în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

Determinări urinare de laborator

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

Lactoză

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

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

Insulina și secretagogii ai insulinei

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

Interacțiuni farmacocinetice

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

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

Efectul altor medicamente asupra dapagliflozin

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

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

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

Efectul dapagliflozin asupra altor medicamente

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

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

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

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

După identificarea unei sarcini, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Diabet zaharat de tip 2

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

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

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

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

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

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

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

^bVezi subpunctele corespunzătoare de mai jos pentru informații suplimentare.

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

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

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

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

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

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

ⁱ Vezi pct 4.4

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

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

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

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

Descrierea anumitor reacții adverse

Studii clinice în diabetul zaharat de tip 2

Vulvo-vaginita, balanita și infecțiile genitale înrudite

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

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

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

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

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

Hipoglicemia

Frecvența hipoglicemiei a depins de tipul tratamentului de fond utilizat în fiecare studiu.

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

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

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

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

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

Depleția volemică

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

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

Cetoacidoză diabetică

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

Infecțiile tractului urinar

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

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

Creșterea creatininei

Reacțiile adverse referitoare la creșterea concentrației creatininei au fost grupate (de exemplu scăderea clearance-ului creatininei renale, insuficiență renală, creșterea concentrației de creatinină serică și scăderea ratei filtrării glomerulare). Acest grup de reacții a fost raportat la 3,2% și 1,8% din pacienții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. La pacienții cu funcție renală ușoară sau insuficiență renală moderată (RFG_e la momentul inițial ≥ 60 ml/min/1,73 m²) acest grup de reacții fost raportat la 1,3% și 0,8% din pacienții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. Aceste reacții au fost mai frecvente la pacienții cu RFG_e la momentul inițial ≥ 30 și < 60 ml/min/1.73m² (18,5% dapagliflozin 10 mg versus 9,3% placebo).

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, Bucuresti 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

SGLT2 este exprimat selectiv în rinichi și expresia nu a fost detectată în mai mult de 70 de alte țesuturi, incluzând ficat, mușchi scheletici, țesut adipos, sân, vezică urinară și creier. SGLT2 este transportorul principal responsabil de reabsorbția glucozei din filtratul glomerular înapoi în circulație. În ciuda hiperglicemiei prezente în diabetul zaharat de tip 2, reabsorbția glucozei filtrate continuă. Dapagliflozin îmbunătățește atât glicemia à jeun, cât și pe cea post-prandială prin reducerea reabsorbției renale a glucozei, urmată de excreția urinară a acesteia. Această excreție a glucozei (efect glicozuric) se observă după administrarea primei doze, continuă în întregul interval de 24 de ore dintre administrări și este susținută pe toată durata tratamentului. Cantitatea de glucoză eliminată de către rinichi prin acest mecanism depinde de concentrația plasmatică a glucozei și de RFG. Dapagliflozin nu afectează producția normală endogenă de glucoză ca răspuns la hipoglicemie. Dapagliflozin acționează independent de secreția și acțiunea insulinei. Îmbunătățirea evaluării modelului homeostatic pentru funcția celulelor beta (HOMA beta-cell) a fost observată în studiile clinice efectuate cu Forxiga.

Excreția urinară a glucozei (glicozuria) indusă de dapagliflozin se asociază cu pierderi calorice și reducerea greutatei corporale. De asemenea, inhibarea transportului concomitent al glucozei și sodiului de către dapagliflozin se asociază cu un ușor efect diuretic și natriureză tranzitorie.

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

Efecte farmacodinamice

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

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Diabet zaharat de tip 2

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

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

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

Controlul glicemic

Monoterapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Terapie adăugată în asociere

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

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

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

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

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

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

^dNon-inferior comparativ cu glipizidă + metformin

*valoarea $p < 0,0001$

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

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

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

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

¹Metformin ≥ 1500 mg/zi;

²sitagliptină 100mg/zi

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

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

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

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

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

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

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

¹glimepiridă 4 mg/zi;

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

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

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

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

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

^eLRM: Analiza măsurătorilor longitudinale repetate

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

În asociere cu metformin la pacienți fără tratament anterior

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

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

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

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

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

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

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

*Valoarea $p < 0,0001$.

Tratament în asociere cu exenatidă cu eliberare prelungită

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

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

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

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

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

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

Toate valorile p sunt ajustate pentru multiplicitate.

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

Glicemia à jeun

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

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

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

Glicemia post-prandială

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

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

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

Greutatea corporală

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

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

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

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

Tensiunea arterială

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* p<0,001

Pacienții cu o valoare inițială a HbA1c ≥ 9 %

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

Obiective cardiovasculare și renale

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

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

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

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

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

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

Evenimente adverse cardiovasculare majore

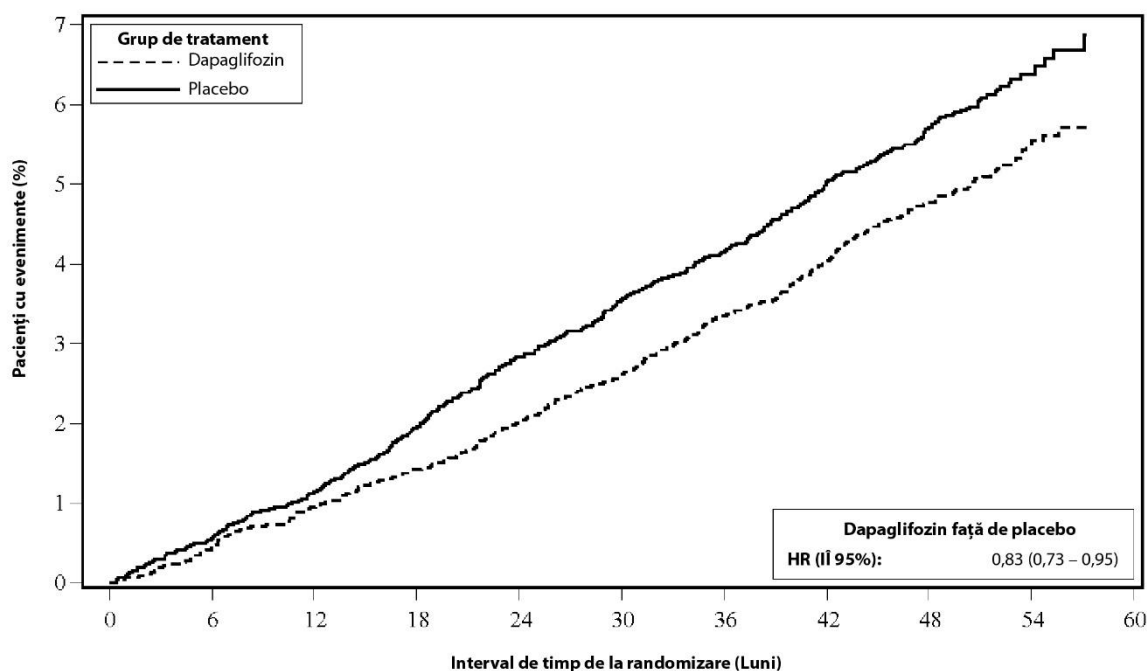
Dapagliflozin 10 mg a demonstrat non-inferioritate comparativ cu placebo în ceea ce privește criteriul compozit de tip deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic (valoare p unidirecțională < 0,001).

Insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară

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

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

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



Pacienți la risc

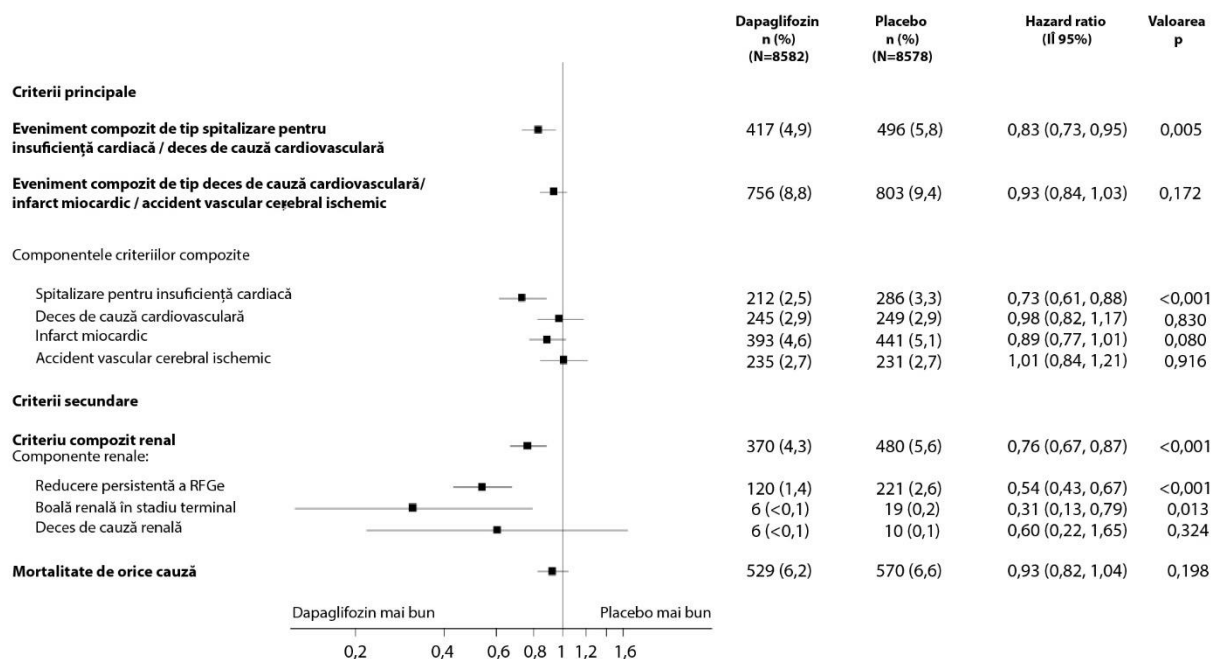
Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

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

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

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

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



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

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

ÎI= interval de încredere.

Nefropatie

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

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

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

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, dapagliflozin a avut o absorbție bună și rapidă. Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) ale dapagliflozin au fost atinse de regulă în primele 2 ore după administrarea à jeun. Media geometrică a C_{max} pentru dapagliflozin la starea de echilibru și valorile ASC_τ obținute după dozele zilnice unice de 10 mg dapagliflozin au fost 158 ng/ml și, respectiv, 628 ng h/ml.

Biodisponibilitatea orală absolută a dapagliflozin după administrarea unei doze de 10 mg este de 78%. Administrarea cu o masă bogată în grăsimi a redus C_{max} a dapagliflozin cu până la 50% și a prelungit T_{max} cu aproximativ 1 oră, dar nu a modificat ASC comparativ cu administrarea à jeun. Se consideră că aceste modificări nu sunt semnificative clinic. De aceea, Forxiga poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

Linearitate

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

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

Insuficiența hepatică

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

Vârstnici (≥ 65 ani)

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

Copii și adolescenți

Farmacocinetica medicamentului la copii și adolescenți nu a fost studiată.

Sex

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

Rasă

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

Greutate corporală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

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

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

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

În studiile suplimentare privind dezvoltarea embrio-fetală la șobolani și iepuri, dapagliflozin a fost administrat în intervale corespunzătoare celor mai importante perioade de organogeneză ale fiecărei specii. La iepuri nu s-au observat nici efecte toxice materne, nici asupra dezvoltării la nicio doză

testată; cea mai mare doză testată se asociază cu o expunere sistemică multiplă de aproximativ 1191 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om. La șobolani, dapagliflozin nu a fost nici letal pentru embrion, nici teratogen la expuneri de până la 1441 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460i)

Lactoză

Crospovidonă (E1202)

Dioxid de siliciu (E551)

Stearat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic (E1203)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

Oxid galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere Alu/Alu

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

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 12 noiembrie 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 august 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019

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