

INFORMACJA O LEKU

Forxiga (dapagliflozyna) – 5 mg tabletki powlekane, 10 mg tabletki powlekane

Skład jakościowy i ilościowy: Forxiga 5 mg tabletki powlekane Każda tabletka zawiera dapagliflozynę propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny. Substancje pomocnicze o znanym działaniu Jedna tabletka 5 mg zawiera 25 mg laktozy. Forxiga 10 mg tabletki powlekane Jedna tabletka zawiera dapagliflozynę propanodiol jednowodny odpowiadający 10 mg dapagliflozyny. Substancje pomocnicze o znanym działaniu Jedna tabletka 10 mg zawiera 50 mg laktozy. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Postać farmaceutyczna: Tabletka powlekana (tabletki). Forxiga 5 mg tabletki powlekane Żółte, dwuwypukłe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 0,7 cm, z jednej strony oznaczone „5”, z drugiej „1427”. Forxiga 10 mg tabletki powlekane Żółte, dwuwypukłe, romboidalne tabletki powlekane o wymiarach 1,1 x 0,8 cm, z jednej strony oznaczone „10”, z drugiej „1428”.

Wskazania do stosowania: Cukrzyca typu 2 Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne: 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. Wyniki badań dotyczące terapii skojarzonych, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzeń w obrębie układu sercowo-naczyniowego i nerek oraz analizowanych populacji (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1 w ChPL). Niewydolność serca Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca. Przewlekła choroba nerek Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

Dawkowanie i sposób podawania: Dawkowanie: Cukrzyca typu 2 Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę. 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 w ChPL). Niewydolność serca Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę. Przewlekła choroba nerek Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę. Specjalne grupy pacjentów: Zaburzenia czynności nerek Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min. U pacjentów z cukrzycą typu 2 działanie dapagliflozyny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy jest słabsze, gdy szybkość przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate (GFR)) < 45 ml/min. Działanie to jest znikome u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Dlatego, jeśli wartość GFR zmniejszy się do poziomu poniżej 45 ml/min, należy rozważyć dodatkowe leczenie zmniejszające stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2, jeśli konieczna jest dalsza kontrola glikemii (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2 w ChPL). 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 punkty 4.4 i 5.2 w ChPL). Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) Nie zaleca się dostosowywania dawki leku na podstawie wieku pacjenta. Dzieci Nie ma konieczności dostosowywania dawki w leczeniu cukrzycy typu 2 u dzieci w wieku 10 lat i starszych (patrz punkty 5.1 i 5.2 w ChPL). Brak dostępnych danych dla dzieci poniżej 10 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny u dzieci poniżej 18 lat w leczeniu niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek. 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.

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Uwagi ogólne Dapagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 (patrz „Cukrzycowa kwasica ketonowa” w punkcie 4.4 w ChPL). Zaburzenia czynności nerek: Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min. Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do zmniejszania stężenia glukozy zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z GFR < 45 ml/min jest ona zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2 w ChPL). W jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 i 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. 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 punkty 4.2 i 5.2 w ChPL). Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów i (lub) hipotensji W związku z mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, co może skutkować nieznaczным zmniejszeniem ciśnienia tętniczego obserwowanym w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1 w ChPL). Wyraźniej obserwuje się to u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy w osoczu. Należy zachować ostrożność u pacjentów u których obniżenie ciśnienia indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjentów leczonych na nadciśnienie, pacjentów z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku. 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 w ChPL). Cukrzycowa kwasica ketonowa: U pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetes ketoacidosis, DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). 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. Należy natychmiast przerwać leczenie dapagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA. Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie dapagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się. Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną należy rozważyć w wywiadzie czynniki predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej. Przedłużona kwasica ketonowa oraz przedłużona glukozuria były obserwowane podczas stosowania dapagliflozyny. Kwasica ketonowa może utrzymywać się dłużej po odstawieniu dapagliflozyny, niż wynikałoby to z okresu półtrwania w osoczu (patrz punkt 5.2 w ChPL). Wydłużone okresy kwasicy ketonowej mogą być związane z czynnikami niezależnymi od dapagliflozyny, takimi jak niedobór insuliny. Zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej (DKA) może istnieć u pacjentów z niską rezerwą czynnościową komórek beta (np. 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 spożywania 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 zachować szczególną ostrożność podczas stosowania inhibitorów SGLT2 u tych pacjentów. 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. W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z użyciem dapagliflozyny, DKA zgłaszano z częstością występowania „Często”. Dapagliflozyny nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1. 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 (patrz punkt 4.8 w ChPL). 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: 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 (≥ 65 lat): U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i może ono być większe u osób leczonych diuretykami. 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 punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1 w ChPL). Niewydolność serca: Doświadczenia z dapagliflozyną u pacjentów z grupy IV według NYHA są ograniczone.

Kardiomiopatia w przebiegu chorób naciekowych: Pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu chorób naciekowych nie byli badani. Przewlekła choroba nerek: Brak doświadczenia ze stosowaniem dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek u pacjentów bez cukrzycy, u których nie występuje albuminuria.

Pacjenci z albuminurią mogą odnieść większe korzyści z leczenia dapagliflozyną. Zwiększony hematokryt: Podczas stosowania dapagliflozyny obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu (patrz punkt 4.8 w ChPL). Pacjentów ze zwiększoną wartością hematokrytu należy obserwować i badać czy nie występuje u nich choroba hematologiczna. Amputacje w obrębie kończyn dolnych: W długoterminowych badaniach klinicznych z cukrzycą typu 2 z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. 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.

Działania niepożądane Podsumowanie profilu bezpieczeństwa. Cukrzyca typu 2 W badaniach klinicznych w cukrzycy typu 2 ponad 15 000 pacjentów otrzymywało leczenie dapagliflozyną. Pierwszą ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji przeprowadzono we wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 13 krótkotrwałych (maksymalnie 24 tygodniowych) badań klinicznych kontrolowanych placebo, z udziałem 2360 ochotników leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz 2295 otrzymujących placebo. W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną w cukrzycy typu 2 (badanie DECLARE, patrz punkt 5.1 w ChPL) 8 574 pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 8 569 pacjentów otrzymywało placebo; mediana czasu ekspozycji wyniosła 48 miesięcy. Łącznie ekspozycja na dapagliflozynę wyniosła 30 623 pacjento-lat. Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej w badaniach klinicznych były zakażenia narządów płciowych. Niewydolność serca W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF) 2 368 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 368 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 18 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m². W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory $> 40\%$ (badanie DELIVER) 3 126 pacjentów leczono dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 3 127 pacjentów otrzymywało placebo z medianą czasu ekspozycji wynoszącą 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała pacjentów z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z $eGFR \geq 25$ ml/min/1,73 m². Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny. Przewlekła choroba nerek W badaniu skutków leczenia dapagliflozyną na nerki u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (badanie DAPA-CKD) 2 149 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 149 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy, z $eGFR \geq 25$ do ≤ 75 ml/min/1,73 m² oraz z albuminurią (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu [ang. urine albumin creatinine ratio, UACR] ≥ 200 i $\leq 5 000$ mg/g). Leczenie było kontynuowane, jeśli wartość $eGFR$ zmniejszyła się do poziomu poniżej 25 ml/min/1,73 m². Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny. 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 1. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo^a i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki	zakażenia grzybicze**		martwice, zapalenie powięzi

		prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych ^{*, b, c} zakażenia układu moczowego ^{*,b,d}			krocza (zgorzel Fourniera) ^{b,i}
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) ^b		niedobór płynów ^{b,e} wzmoczone pragnienie ^{**}	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2) ^{b,i,k}	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		zawroty głowy			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>			zaparcia ^{**} suchość w ustach ^{**}		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		wysypka ^j			obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		ból pleców [*]			
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		dysuria wielomocz ^{*,f}	nykturia ^{**}		cewkowo- śródmiażdżowe zapalenie nerek
<i>Zaburzenia układu rozdroczego i piersi</i>			świąd sromu i pochwy ^{**} świąd narządów płciowych ^{**}		
<i>Badania diagnostyczne</i>		zwiększony hematokryt ^g obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego ^b dyslipidemia ^h	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego ^{**,b} zwiększenie stężenia mocznika we krwi ^{**} zmniejszenie masy ciała ^{**}		

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

^b Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji.

^c 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.

^d 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.

^e Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie.

^f Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalenie moczu.

^g Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wyniosły 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.

^h Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wyniosły: 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%.

ⁱ Patrz punkt 4.4 w ChPL.

^j 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%).

^k Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DECLARE). Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym.

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

Opis wybranych działań niepożądanych Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powięzane zakażenia narządów płciowych W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powięzane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% ochotników stosujących placebo. Większość zakażeń miała 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. W badaniu DECLARE liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi zakażeń narządów płciowych była niewielka: po 2 pacjentów w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo. W badaniu DAPA-HF żaden pacjent nie zgłaszał ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących zakażeń narządów płciowych w grupie leczonej dapagliflozyną i jeden pacjent zgłaszał takie zdarzenia w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną było 7 (0,3%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażeń narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego pacjenta. W badaniu DELIVER po jednym ($< 0,1\%$) pacjentce z każdej grupy terapeutycznej zgłosiło ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci zakażenia narządów płciowych. U 3 pacjentów (0,1%) wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych w grupie leczonej dapagliflozyną, a w grupie otrzymującej placebo nie było takich pacjentów. W badaniu DAPA-CKD u 3 (0,1%) pacjentów stwierdzono ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące zakażenia narządów płciowych w grupie otrzymującej dapagliflozynę i żadnego takiego zdarzenia w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 3 (0,1%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego przypadku. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące zakażenia narządów płciowych lub zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych nie były zgłaszane u żadnego pacjenta bez cukrzycy. Jednocześnie z zakażeniami narządów płciowych notowano przypadki stulejki lub stulejki nabytej, przy czym w niektórych przypadkach konieczne było obrzezanie.

Martwice zapalenia powięzi kroczu (zgorzel Fourniera) Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia zgorzeli Fourniera u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2, w tym dapagliflozynę (patrz punkt 4.4 w ChPL). W badaniu DECLARE z udziałem 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 i średnim czasem ekspozycji wynoszącym 48 miesięcy zgłoszono w sumie 6 przypadków zgorzeli Fourniera, jeden w grupie leczonej dapagliflozyną i 5 w grupie placebo. Hipoglikemia Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w badaniach klinicznych z cukrzycą. 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 sulfonylmocznika lub insulinę (patrz punkt 4.5 w ChPL). W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, w tygodniach 24 i 48, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6,0% i odpowiednio 7,9%), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1% i odpowiednio 2,1%). W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, w 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia ciężkiej hipoglikemii odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. W 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii odpowiednio u 40,3% i 53,1% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 34,0% i 41,6% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. W badaniu, w którym stosowano dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia metforminą oraz pochodną

sulfonilomocznika przez okres do 24 tygodni nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii. Lekką hipoglikemię stwierdzono u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika oraz u 3,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo łącznie z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika. W badaniu DECLARE nie obserwowano zwiększonego ryzyka ciężkiej hipoglikemii pod wpływem leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo. Zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 58 (0,7%) pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz 83 (1,0%) pacjentów leczonych placebo. W badaniu DAPA-HF zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłaszano u 4 (0,2%) pacjentów zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DELIVER, zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 6 (0,2%) pacjentów z grupy leczonej dapagliflozyną i u 7 (0,2%) pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Zdarzenia poważnej hipoglikemii były obserwowane wyłącznie u pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniu DAPA-CKD zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 14 (0,7%) pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę i u 28 (1,3%) pacjentów z grupy placebo; zdarzenia te były obserwowane tylko u pacjentów z cukrzycą typu 2. Niedobór płynów W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór 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 w ChPL). W badaniu DECLARE liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów była wyważona pomiędzy grupami terapeutycznymi: 213 (2,5%) oraz 207 (2,4%) odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane u 81 (0,9%) i 70 (0,8%) pacjentów odpowiednio z grupy leczonej dapagliflozyną i placebo. Zdarzenia były na ogół wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, stosowanie leków moczopędnych, ciśnienie krwi oraz stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) / antagonistów receptora angiotensyny II typu 1 (ARB). U pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m² odnotowano 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych sugerujących niedobór płynów w grupie leczonej dapagliflozyną oraz 13 zdarzeń w grupie placebo. W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 170 (7,2%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 153 (6,5%) w grupie otrzymującej placebo. Mniej pacjentów z ciężkimi objawami sugerującymi niedobór płynów było w grupie leczonej dapagliflozyną (23 [1,0%]) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (38 [1,6%]). Wyniki były podobne niezależnie od obecności cukrzycy przed rozpoczęciem badania i wyjściowej wartości eGFR. W badaniu DELIVER liczba pacjentów z ciężkimi objawami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 35 (1,1%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 31 (1,0%) w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DAPA-CKD liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 120 (5,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 84 (3,9%) w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 16 (0,7%) pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane z objawami sugerującymi niedobór płynów, a w grupie placebo zdarzenia te wystąpiły u 15 (0,7%) pacjentów. Cukrzycowa kwasica ketonowa w cukrzycy typu 2 W badaniu DECLARE przy medianie czasu ekspozycji wynoszącej 48 miesięcy zdarzenia DKA (ang. diabetes ketoacidosis, DKA) były zgłaszane u 27 pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz u 12 pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Występowanie zdarzeń było rozłożone równomiernie w całym okresie badania. Spośród 27 pacjentów ze zdarzeniami DKA w grupie leczonej dapagliflozyną 22 jednocześnie otrzymywało leczenie insuliną w chwili wystąpienia zdarzenia. Czynniki wywołujące DKA były zgodne z przewidywaniami dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 (patrz punkt 4.4 w ChPL). W badaniu DAPA-HF zdarzenia DKA zgłaszano u 3 pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupie leczonej dapagliflozyną i u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo. W badaniu DELIVER zdarzenia DKA zgłaszano u 2 pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupie leczonej dapagliflozyną i u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo. W badaniu DAPA-CKD u żadnego pacjenta z grupy leczonej dapagliflozyną nie zgłoszono zdarzeń DKA, a w grupie otrzymującej placebo zdarzenia te zgłoszono u 2 pacjentów z cukrzycą typu 2. Zakażenia układu moczowego W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań 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 w ChPL). 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. W badaniu DECLARE ciężkie zdarzenia zakażeń układu moczowego były zgłaszane rzadziej po zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo, odpowiednio 79 (0,9%) zdarzeń w porównaniu z 109 (1,3%) zdarzeniami. W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami zakażeń układu moczowego wyniosła 14 (0,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 17 (0,7%) w grupie otrzymującej placebo.

W każdej z grup – grupie leczonej dapagliflozyną i otrzymującej placebo – było 5 (0,2%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażenia układu moczowego. W badaniu DELIVER liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami zakażeń układu moczowego wyniosła 41 (1,3%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 37 (1,2%) w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną było 13 (0,4%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażenia układu moczowego, a w grupie otrzymującej placebo było 9 (0,3%) takich pacjentów. W badaniu DAPA-CKD liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi zakażeń układu moczowego wyniosła 29 (1,3%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 18 (0,8%) w grupie placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 8 (0,4%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażeń układu moczowego, a w grupie placebo były 3 (0,1%) takie przypadki. Liczba pacjentów bez cukrzycy zgłaszających ciężkie zdarzenia niepożądane zakażeń układu moczowego lub zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażeń układu moczowego była podobna w grupach terapeutycznych (6 [0,9%] w por. z 4 [0,6%] dla ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz 1 [0,1%] w porównaniu z 0 zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo). 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). W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań 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 ≥ 60 ml/min/1,73 m²) 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 ≥ 30 i < 60 ml/min/1,73 m² (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 o ≤ 44 mikromole/l ($\leq 0,5$ mg/dl) w stosunku do wartości początkowych. W trakcie kontynuowania terapii obserwowany wzrost kreatyniny był generalnie przemijający bądź odwracalny w przypadku zaprzestania leczenia. W badaniu DECLARE obejmującym pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m²), eGFR zmniejszał się z czasem w obu grupach terapeutycznych. Po upływie 1 roku średnia wartość eGFR była nieco mniejsza, a po 4 latach średnia wartość eGFR była nieco większa w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z grupą placebo. W badaniach DAPA-HF i DELIVER wartość eGFR zmniejszała się z czasem zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DAPA-HF początkowe zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło -4,3 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -1,1 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. Po 20 miesiącach zmiana eGFR względem wartości wyjściowych była podobna w grupach terapeutycznych: -5,3 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -4,5 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DELIVER zmniejszenie średniej eGFR po jednym miesiącu wyniosło -3,7 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -0,4 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. Po 24 miesiącach zmiana eGFR względem wartości początkowych była podobna w obu grupach terapeutycznych: -4,2 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -3,2 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DAPA-CKD wartość eGFR zmniejszała się z czasem zarówno w grupie otrzymującej dapagliflozynę, jak i w grupie placebo. Początkowe (dzień 14.) zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło -4,0 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej dapagliflozynę i -0,8 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. Po 28 miesiącach zmiana w eGFR względem wartości wyjściowych wyniosła -7,4 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej dapagliflozynę i -8,6 ml/min/1,73 m² w grupie placebo. Profil bezpieczeństwa Działania niepożądane obserwowane w badaniu klinicznym u dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2 (patrz punkt 5.1 w ChPL) był podobny do profilu obserwowanego w badaniach z udziałem dorosłych.

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 Departamentu 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; Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB; SE-151 85 Södertälje; Szwecja

Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer: Forxiga 5 mg tabletki powlekane EU/1/12/795/001 – 14 tabletek powlekanych; EU/1/12/795/002 – 28 tabletek powlekanych; EU/1/12/795/003 – 98 tabletek

powlekanych; EU/1/12/795/004 – 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych; EU/1/12/795/005 – 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych Forxiga 10 mg tabletki powlekane EU/1/12/795/006 - 14 tabletek powlekanych; EU/1/12/795/007 - 28 tabletek powlekanych; EU/1/12/795/008 - 98 tabletek powlekanych; EU/1/12/795/009 - 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych; EU/1/12/795/010 - 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych; EU/1/12/795/011 - 10 x 1 (dawka) tabletek powlekanych.

Kategoria dostępności: Rp - Produkt leczniczy wydawany na receptę

Przed zastosowaniem należy zapoznać się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Urzędowa cena detaliczna/kwota dopłaty ponoszona przez ubezpieczonego pacjenta:

Forxiga 10 mg, 30 x 1 tabletek powlekanych: 147,77 PLN/98,21 PLN

Dodatkowe informacje dostępne na życzenie: AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, www.astrazeneca.pl