

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Forxiga 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο 5 mg περιέχει 25 mg άνυδρης λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Κίτρινα, αμφίκυρτα, στρογγυλά διαμέτρου 0,7 cm, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και φέρουν χαραγμένη την ένδειξη "5" στη μια πλευρά και την ένδειξη "1427" από την άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Forxiga ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία του ανεπαρκώς ελεγχόμενου

- σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα και την άσκηση, για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου:
 - ως μονοθεραπεία, όταν η μετφορμίνη θεωρείται ακατάλληλη λόγω δυσανεξίας.
 - επιπρόσθετα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2.
- σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ως συμπληρωματική θεραπεία στην ινσουλίνη σε ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$, όταν η ινσουλίνη μόνο δεν παρέχει επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη βέλτιστη θεραπεία με ινσουλίνη.

Για τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών σε σχέση με τον πληθυσμό που μελετήθηκε, τις επιδράσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο και τους συνδυασμούς με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg δαπαγλιφλοζίνης μια φορά ημερησίως ως μονοθεραπεία και ως επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, που μειώνουν τη γλυκόζη, περιλαμβανομένης της ινσουλίνης. Όταν η δαπαγλιφλοζίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή ένα εκκριταγωγό της ινσουλίνης, όπως μια σουλφονουρία, μπορεί να εξετασθεί η περίπτωση χορήγησης χαμηλότερης δόσης ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Η θεραπεία με το Forxiga πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ειδικούς στον διαβήτη τύπου 1.

Η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg μία φορά ημερησίως.

Η δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να χορηγείται μόνο ως συμπληρωματική θεραπεία στην ινσουλίνη.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη:

- Πρέπει να αξιολογούνται οι παράγοντες κινδύνου για διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Πρέπει να διασφαλιστεί ότι τα επίπεδα κετονών είναι φυσιολογικά. Εάν οι κετόνες είναι αυξημένες (ένδειξη βήτα-υδροξυβουτυρικού αίματος μεγαλύτερη από 0,6 mmol/l ή κετόνες ούρων ένα συν (+)), η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη δεν πρέπει να ξεκινά μέχρι τα επίπεδα κετονών να καταστούν φυσιολογικά (βλ. παράγραφο 4.4).
- Πρέπει να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής κατέχει την ικανότητα παρακολούθησης των επιπέδων κετονών.
- Συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν αρκετές μετρήσεις των αρχικών επιπέδων κετονών για μία έως δύο εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη και οι ασθενείς πρέπει να εξοικειωθούν με τον τρόπο με τον οποίο οι συμπεριφορές τους και οι περιστάσεις επηρεάζουν τα επίπεδα κετονών τους.
- Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σε μια ειδική εκπαιδευτική συνεδρία για τον κίνδυνο της ΔΚΟ, τον τρόπο αναγνώρισης των παραγόντων κινδύνου ΔΚΟ, τα σημεία ή συμπτώματα, τον τρόπο και τον χρόνο παρακολούθησης των επιπέδων κετονών και τις ενέργειες στις οποίες πρέπει να προβούν σε υψηλές μετρήσεις κετονών (βλ. παράγραφο 4.4).
- Συνιστάται η διόρθωση της μείωσης του ενδαγγειακού όγκου πριν από την έναρξη της δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με αυτή την πάθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Προκειμένου να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία με την πρώτη δόση δαπαγλιφλοζίνης, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της πρώτης δόσης εφόδου ινσουλίνης την ώρα του γεύματος κατά 20%. Οι επόμενες δόσεις εφόδου πρέπει να προσαρμόζονται εξατομικευμένα με βάση τα αποτελέσματα γλυκόζης αίματος. Δεν συνιστάται μείωση της βασικής ινσουλίνης κατά την έναρξη της δαπαγλιφλοζίνης. Στη συνέχεια, η βασική ινσουλίνη πρέπει να προσαρμόζεται με βάση τα αποτελέσματα γλυκόζης αίματος. Όταν απαιτείται, η μείωση της δόσης της ινσουλίνης πρέπει να γίνεται προσεκτικά για να αποφευχθεί η κέτωση και η ΔΚΟ.

Παρακολούθηση κετονών κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

Κατά τη διάρκεια των αρχικών μίας έως δύο εβδομάδων θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη, οι κετόνες πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτική βάση, ακολούθως, η συχνότητα του ελέγχου του επιπέδου κετονών πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τον τρόπο ζωής του ασθενούς και/ή τους παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τις ενέργειες στις οποίες πρέπει να προβούν εάν τα επίπεδα κετονών είναι αυξημένα. Οι συνιστώμενες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 1. Η μέτρηση των επιπέδων κετονών στο αίμα προτιμάται από τα ούρα.

Πίνακας 1

Κλινικό στάδιο	Κετόνες Αίματος (βήτα-υδροξυβουτυρικό)	Κετόνες Ούρων	Ενέργειες
Κετοναιμία	0,6-1,5 mmol/l	Ίχνη ή Μικρή ποσότητα +	Ο ασθενής μπορεί να χρειαστεί να πάρει επιπλέον ινσουλίνη και να πιει νερό. Ο ασθενής πρέπει να μετρήσει τη γλυκόζη αίματος και να εξετάσει το ενδεχόμενο λήψης επιπλέον υδατανθράκων, εάν τα επίπεδα γλυκόζης είναι φυσιολογικά ή χαμηλά.

			<p>Τα επίπεδα κετονών πρέπει να μετρηθούν ξανά μετά από δύο ώρες.</p> <p>Ο ασθενής πρέπει να αναζητήσει αμέσως ιατρική συμβουλή και να διακόψει τη λήψη δαπαγλιφλοζίνης, εάν τα επίπεδα παραμένουν και εμφανιστούν συμπτώματα.</p>
Επικείμενη ΔΚΟ	> 1,5-3,0 mmol/l	Μέτρια ποσότητα ++	<p>Ο ασθενής πρέπει να αναζητήσει αμέσως ιατρική συμβουλή και να διακόψει τη λήψη δαπαγλιφλοζίνης.</p> <p>Ο ασθενής μπορεί να χρειαστεί να πάρει επιπλέον ινσουλίνη και να πιεί νερό. Ο ασθενής πρέπει να μετρήσει τη γλυκόζη αίματος και να εξετάσει το ενδεχόμενο λήψης επιπλέον υδατανθράκων, εάν τα επίπεδα γλυκόζης είναι φυσιολογικά ή χαμηλά.</p> <p>Τα επίπεδα κετονών πρέπει να μετρηθούν ξανά μετά από δύο ώρες.</p>
Πιθανή ΔΚΟ	> 3,0 mmol/l	Μεγάλη έως πολύ μεγάλη ποσότητα +++ / ++++	<p>Ο ασθενής πρέπει να μεταβεί χωρίς καθυστέρηση στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και να διακόψει τη λήψη δαπαγλιφλοζίνης.</p> <p>Ο ασθενής μπορεί να χρειαστεί να πάρει επιπλέον ινσουλίνη και να πιεί νερό. Ο ασθενής πρέπει να μετρήσει τη γλυκόζη αίματος και να εξετάσει το ενδεχόμενο λήψης επιπλέον υδατανθράκων, εάν τα επίπεδα γλυκόζης είναι φυσιολογικά ή χαμηλά.</p>

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη του Forxiga σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης [GFR] < 60 ml/min και πρέπει να διακόπτεται σε GFR που παραμένει σταθερά κάτω από 45 ml/min (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση τη νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται αρχική δόση των 5 mg. Εφόσον είναι καλά ανεκτή, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Γενικά, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία. Η νεφρική λειτουργία και ο κίνδυνος μείωσης του ενδαγγειακού όγκου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Λόγω της περιορισμένης θεραπευτικής εμπειρίας σε ασθενείς 75 ετών και άνω, δεν συνιστάται η έναρξη θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης σε παιδιά ηλικίας 0 έως < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Forxiga μπορεί να ληφθεί από το στόμα μια φορά ημερησίως με ή χωρίς συνοδεία γεύματος οποιαδήποτε ώρα της ημέρας. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεφρική δυσλειτουργία

Η γλυκαιμική αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και η αποτελεσματικότητα μειώνεται σε ασθενείς που έχουν μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία και είναι πιθανώς απύσχα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε άτομα με μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min), υψηλότερο ποσοστό των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη είχαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, που συνίσταντο σε αύξηση της κρεατινίνης, του φωσφόρου, της παραθυρεοειδικής ορμόνης (PTH) καθώς και υπόταση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη του Forxiga σε ασθενείς με GFR < 60 ml/min και πρέπει να διακόπτεται σε GFR που παραμένει σταθερά κάτω από 45 ml/min. Το Forxiga δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD).

Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται ως ακολούθως:

- Πριν την έναρξη της δαπαγλιφλοζίνης και τουλάχιστον ετησίως στη συνέχεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).
- Πριν την έναρξη συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να μειώσουν τη νεφρική λειτουργία και στη συνέχεια σε περιοδική βάση.
- Σε περίπτωση νεφρικής λειτουργίας με GFR < 60 ml/min, τουλάχιστον 2 έως 4 φορές ετησίως.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η εμπειρία από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη. Η έκθεση στη δαπαγλιφλοζίνη αυξάνεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Χρήση σε ασθενείς με κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, υπότασης και/ή διαταραχών της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών

Λόγω του μηχανισμού δράσης, η δαπαγλιφλοζίνη αυξάνει τη διούρηση, που σχετίζεται με μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε παράγραφο 5.1), η οποία μπορεί να είναι εντονότερη σε ασθενείς με πολύ υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος.

Η χρήση της δαπαγλιφλοζίνης δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης (βλέπε παράγραφο 4.5) ή έχουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο, π.χ. λόγω οξείας νόσου (όπως νόσου του γαστρεντερικού συστήματος).

Προσοχή πρέπει να ασκείται σε ασθενείς για τους οποίους επαγόμενη από τη δαπαγλιφλοζίνη μείωση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να αποτελέσει κίνδυνο, όπως ασθενείς με διαγνωσμένη νόσο του καρδιαγγειακού, ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή με ιστορικό υπότασης ή ηλικιωμένοι ασθενείς.

Για τους ασθενείς, που λαμβάνουν δαπαγλιφλοζίνη, σε περίπτωση παρεμπιπτούσων παθήσεων που μπορεί να επιφέρουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης όγκου (π.χ. φυσική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβανομένου του αιματοκρίτη) και των ηλεκτρολυτών. Συνιστάται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο μέχρι να διορθωθεί η μείωση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Διαβητική κετοξέωση

Οι αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ΔΚΟ. Στους ασθενείς που μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ΔΚΟ περιλαμβάνονται ασθενείς με μειωμένη εφεδρεία της λειτουργίας των β-κυττάρων (π.χ. ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλά επίπεδα του C-πεπτιδίου ή ενήλικες με λανθάνων αυτοάνοσο διαβήτη (LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς με καταστάσεις που οδηγούν σε περιορισμένη λήψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης μειώνονται και ασθενείς με αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη εξαιτίας οξείας ιατρικής πάθησης, χειρουργικής επέμβασης ή κατάχρησης αλκοόλ.

Ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να εξεταστεί σε περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως ναυτίας, εμέτου, ανορεξίας, κοιλιακού άλγους, υπερβολικής δίψας, δυσκολίας στην αναπνοή, σύγχυσης, ασυνήθιστης κόπωσης ή υπνηλίας. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν για κετοξέωση αμέσως σε περίπτωση εκδήλωσης αυτών των συμπτωμάτων, ανεξάρτητα από τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Πριν από την έναρξη της δαπαγλιφλοζίνης, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να προδιαθέτουν για κετοξέωση.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές ιατρικές παθήσεις. Και στις δύο περιπτώσεις, μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη όταν η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Σπάνιες περιπτώσεις ΔΚΟ, περιλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς SGLT2, περιλαμβανομένης της δαπαγλιφλοζίνης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η κλινική εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη με μόνο μετρίως αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω από 14 mmol/l (250 mg/dl).

Σε ασθενείς, στους οποίους υπάρχει υποψία ή έχει διαγνωστεί ΔΚΟ, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Η επανέναρξη της θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη ΔΚΟ ενόσω λάμβαναν θεραπεία με αναστολέα SGLT2 δεν συνιστάται, εκτός εάν κάποιος άλλος σαφής προδιαθεσικός παράγοντας ταυτοποιηθεί και επιλυθεί.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Σε μελέτες σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 με δαπαγλιφλοζίνη, οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερο αριθμό συμβάντων ΔΚΟ σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν από την έναρξη της δαπαγλιφλοζίνης:

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται σε σχέση με τον κίνδυνο ΔΚΟ.

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη της δαπαγλιφλοζίνης, όταν οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ΔΚΟ, όπως:

- Ασθενείς με χαμηλές ανάγκες σε ινσουλίνη.
- Ασθενείς που δεν λαμβάνουν τη βέλτιστη δόση ινσουλίνης ή που έχουν πρόσφατα ζητήματα με μη συμμόρφωση ή επαναλαμβανόμενα σφάλματα με τη χορήγηση ινσουλίνης και οι οποίοι δεν είναι πιθανό να ακολουθήσουν τη χορήγηση επαρκούς δόσης ινσουλίνης.
- Ασθενείς με αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη λόγω οξείας ιατρικής πάθησης ή χειρουργικής επέμβασης.
- Ασθενείς που επιμένουν να ακολουθούν περιορισμούς θερμίδων, περιορισμούς υδατανθράκων ή κετογόνο δίαιτα ή χρόνια χαμηλή δόση ινσουλίνης (π.χ. με σκοπό να παραμείνουν σε λιπολυτική κατάσταση).
- Ασθενείς με ιστορικό πρόσφατης ή επαναλαμβανόμενης ΔΚΟ.
- Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα κετονών (η ένδειξη ΒΗΒ είναι μεγαλύτερη από 0,6 mmol/l ή κετόνες ούρων ένα συν (+)). Εάν οι κετόνες είναι αυξημένες (ένδειξη βήτα-υδροξυβουτυρικού αίματος 0,6 mmol/l ή μεγαλύτερη), η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη δεν πρέπει να ξεκινά μέχρι τα επίπεδα κετονών να καταστούν φυσιολογικά (βλ. παράγραφο 4.2).
- Ασθενείς που δεν μπορούν ή δεν θέλουν να παρακολουθούν τις κετόνες.
- Ασθενείς με υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ ή που χρησιμοποιούν παράνομα ναρκωτικά.

Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν αντλία έγχυσης ινσουλίνης διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ΔΚΟ και πρέπει να είναι έμπειροι με τη χρήση της αντλίας, τις συνήθειες τακτικές αντιμετώπισης των προβλημάτων όταν γίνονται διακοπές της χορήγησης ινσουλίνης μέσω της αντλίας (προβλήματα με τη θέση εισαγωγής, φραγμένη διασωλήνωση, κενή δεξαμενή κ.λπ.) και τη χρήση συμπληρωματικών ενέσεων ινσουλίνης με συσκευή τύπου πένας ή σύριγγα, όπως απαιτείται, σε περίπτωση αστοχίας της αντλίας. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την παρακολούθηση των επιπέδων κετονών τρεις έως τέσσερις ώρες μετά την αλλαγή των υλικών της αντλίας. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν αντλία πρέπει επίσης να ελέγχουν τα επίπεδα κετονών τους με οποιαδήποτε υποψία διακοπής χορήγησης της ινσουλίνης, ανεξάρτητα από τα επίπεδα γλυκόζης αίματος. Οι ενέσεις ινσουλίνης πρέπει να χορηγούνται εντός 2 ωρών από την ανεξήγητη υψηλή τιμή γλυκόζης/κετονών αίματος και η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται.

- Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται στον κίνδυνο ΔΚΟ, επισημαίνοντας ότι η ΔΚΟ μπορεί να συμβεί ακόμα και όταν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος είναι κάτω από 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για τον τρόπο αναγνώρισης των παραγόντων κινδύνου που μπορεί να προδιαθέτουν για κέτωση (συμπεριλαμβανομένης της κέτωσης ασιτίας) και ΔΚΟ και τον τρόπο αναγνώρισης των σημείων ή συμπτωμάτων ΔΚΟ.
- Η δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς που είναι ικανοί να παρακολουθούν τα επίπεδα κετονών και είναι εκπαιδευμένοι στο πότε είναι πλέον ενδεδειγμένο να το κάνουν αυτό.
- Η δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς με πρόσβαση σε αναλώσιμα ελέγχου των κετονών και άμεση πρόσβαση σε κλινικό ιατρό εάν αυξηθούν οι κετόνες αίματος ή ούρων.
- Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται σχετικά με τις ενέργειες στις οποίες πρέπει να προβούν όταν υπάρχει υποψία κέτωσης/ΔΚΟ και στο πότε πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη (βλ. παράγραφο 4.2).
- Η ΔΚΟ πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τα πρότυπα θεραπείας. Μπορεί να απαιτούνται συμπληρωματικοί υδατάνθρακες επιπλέον της ενυδάτωσης και της επιπρόσθετης ταχείας χορήγησης ινσουλίνης (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς, στους οποίους υπάρχει υποψία ή έχει διαγνωστεί ΔΚΟ, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Η επανέναρξη της θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη ΔΚΟ ενόσω λάμβαναν θεραπεία με αναστολέα SGLT2 δεν συνιστάται, εκτός εάν κάποιος άλλος σαφής προδιαθεσικός παράγοντας ταυτοποιηθεί και επιλυθεί.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη:

- Η θεραπεία με ινσουλίνη πρέπει να βελτιστοποιείται συνεχώς.
- Όταν απαιτείται για την πρόληψη της υπογλυκαιμίας, η μείωση της δόσης ινσουλίνης πρέπει να γίνεται με προσοχή για να αποφεύγεται η κέτωση και η ΔΚΟ (βλ. παράγραφο 4.2).
- Σε περίπτωση σημαντικής μείωσης της ανάγκης για ινσουλίνη, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της χορήγησης δαπαγλιφλοζίνης.

Παρακαλούθηση κετονών:

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να ελέγχουν το επίπεδο κετονών (ούρων ή αίματος), εάν ανακλύουν σημεία ή συμπτώματα κετοξέωσης. Η μέτρηση των επιπέδων κετονών στο αίμα προτιμάται από τα ούρα. Οι κετόνες πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτική βάση κατά τη διάρκεια των αρχικών μίας έως δύο εβδομάδων, ακολούθως, η συχνότητα των ελέγχων των επιπέδων κετονών πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τον τρόπο ζωής του ασθενούς και/ή τους παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.2). Τα επίπεδα κετονών πρέπει επίσης να ελέγχονται σε καταστάσεις που μπορεί να προδιαθέτουν για ή να αυξάνουν τον κίνδυνο ΔΚΟ.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τις ενέργειες στις οποίες πρέπει να προβούν εάν τα επίπεδα κετονών είναι αυξημένα. Οι συνιστώμενες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 1 (βλέπε παράγραφο 4.2).

Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά νεκρωτικής περιτονίτιδας του περινέου (γνωστής και ως γάγγραινα του Fournier) μετά την κυκλοφορία στην αγορά, σε γυναίκες και άνδρες ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς SGLT2. Πρόκειται για σπάνιο, αλλά σοβαρό και δυνητικά απειλητικό για τη ζωή συμβάν που χρήζει επείγουσας χειρουργικής επέμβασης και θεραπείας με αντιβιοτικά.

Συνιστάται στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια, εάν παρουσιάσουν συμπτώματα άλγους, ευαισθησίας, ερυθήματος ή οιδήματος στην περιοχή των γεννητικών οργάνων ή του περινέου σε συνδυασμό με πυρετό ή κακουχία. Να έχετε υπόψη σας ότι ενδέχεται να παρουσιαστεί λοίμωξη του ουρογεννητικού συστήματος ή απόστημα του περινέου πριν από τη νεκρωτική περιτονίτιδα. Εάν υπάρχει υπόνοια γάγγραινας του Fournier, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του Forxiga και να προγραμματιστεί άμεση θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων αντιβιοτικών και χειρουργικού καθαρισμού).

Ουρολοιμώξεις

Σε μια ενοποιημένη ανάλυση διάρκειας έως και 24 εβδομάδων αναφέρθηκαν ουρολοιμώξεις συχνότερα για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8). Η εμφάνιση πυελονεφρίτιδας δεν ήταν συχνή και εκδηλώθηκε σε συχνότητα παρόμοια με του μάρτυρα. Η απέκκριση γλυκόζης στα ούρα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ουρολοίμωξης. Ως εκ τούτου πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της δαπαγλιφλοζίνης κατά την αντιμετώπιση της πυελονεφρίτιδας ή της σηψαιμίας από μολυσμένα ούρα.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και/ή να λαμβάνουν αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, που μπορεί να προκαλέσουν μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας, όπως αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA-I) και αποκλειστές των υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτασίνης II (ARB). Για τους ηλικιωμένους ασθενείς ισχύουν οι ίδιες συστάσεις για τη νεφρική λειτουργία όπως και για όλους τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1).

Στα άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών, υψηλότερο ποσοστό ατόμων, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη, εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη νεφρική λειτουργία ήταν αυξήσεις των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό, η πλειοψηφία των οποίων ήταν παροδικές και αναστρέψιμες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου και είναι πιθανότερο να λαμβάνουν θεραπεία διουρητικών. Σε άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών, υψηλότερο ποσοστό των ατόμων, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη, εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με μείωση του ενδαγγειακού όγκου (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω είναι περιορισμένη. Δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη στον πληθυσμό αυτό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II κατά NYHA είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές μελέτες με τη δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA.

Χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν πιογλιταζόνη

Ενώ δεν είναι πιθανή η αιτιολογική σχέση μεταξύ της δαπαγλιφλοζίνης και του καρκίνου της ουροδόχου κύστης (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.3), ως προληπτικό μέτρο, η δαπαγλιφλοζίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς, που λαμβάνουν ταυτόχρονα πιογλιταζόνη. Τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα για την πιογλιταζόνη υποδεικνύουν κάποιο μικρό αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε διαβητικούς ασθενείς, που λαμβάνουν πιογλιταζόνη.

Αυξημένα επίπεδα του αιματοκρίτη

Παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη με αγωγή δαπαγλιφλοζίνης (βλέπε παράγραφο 4.8), επομένως απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ήδη αυξημένα επίπεδα του αιματοκρίτη.

Ακρωτηριασμοί κάτω άκρου

Μία αύξηση στα περιστατικά ακρωτηριασμών του κάτω άκρου (κυρίως των δακτύλων) έχει παρατηρηθεί σε εν εξελίξει μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με έναν άλλον SGLT2 αναστολέα. Είναι άγνωστο εάν αυτό αποτελεί μία επίδραση της κατηγορίας φαρμάκων. Όπως με όλους τους διαβητικούς ασθενείς είναι σημαντικό να συμβουλευονται οι ασθενείς για μία προληπτική ρουτίνα φροντίδας των ποδιών.

Εργαστηριακές εξετάσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης, οι ασθενείς που λαμβάνουν Forxiga θα είναι θετικοί στην ανίχνευση γλυκόζης ούρων.

Λακτόζη

Τα δισκία περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης - γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Διουρητικά

Η δαπαγλιφλοζίνη μπορεί να αυξήσει τη διουρητική δράση των θειαζιδικών διουρητικών και των διουρητικών της αγκύλης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης και υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ινσουλίνη και εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονουλορίες, προκαλούν υπογλυκαιμία. Ως εκ τούτου, μπορεί να απαιτείται χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή ενός εκκριταγωγού ινσουλίνης, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και γνωστό κίνδυνο συχνής ή σοβαρής υπογλυκαιμίας, μπορεί να είναι απαραίτητο να μειωθεί η δόση ινσουλίνης κατά την έναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη για τη μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας. Όταν απαιτείται, η μείωση της δόσης της

ινσουλίνης πρέπει να γίνεται προσεκτικά για να αποφευχθεί η κέωση και η ΔΚΟ (βλ. παράγραφο 4.2).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η δαπαγλιφλοζίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω γλυκουρονικής σύζευξης διαμεσολαβούμενης από την ουριδινο-5'-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση 1A9 (UGT1A9).

Σε *in vitro* μελέτες, η δαπαγλιφλοζίνη δεν έδρασε ούτε ως αναστολέας των κυτοχρωμάτων P450 (CYP1) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ούτε ως επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4. Κατά συνέπεια, η δαπαγλιφλοζίνη δεν αναμένεται να μεταβάλλει τη μεταβολική κάθαρση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη δαπαγλιφλοζίνη

Από μελέτες αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας κυρίως σχεδιασμό εφάπαξ χορήγησης, προτείνεται ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της δαπαγλιφλοζίνης δεν τροποποιούνται από τη μετφορμίνη, την πιογλιταζόνη, τη σιταγλιπτίνη, τη γλιμεπιρίδη, την βογλιμπόζη, την υδροχλωροθειαζίδη, τη βουμετανίδη, τη βαλσαρτάνη, ή τη σιμβαστατίνη.

Μετά τη συγχορήγηση της δαπαγλιφλοζίνης με ριφαμπικίνη (επαγωγέα διαφόρων ενεργών μεταφορέων και ενζύμων που μεταβολίζουν φάρμακα), παρατηρήθηκε μείωση κατά 22% της συστηματικής έκθεσης στη δαπαγλιφλοζίνη (AUC), ωστόσο χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση στην απέκκριση γλυκόζης ούρων 24ώρου. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση με άλλους επαγωγείς (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη).

Μετά από συγχορήγηση της δαπαγλιφλοζίνης με μεφαιναμικό οξύ (αναστολέα της UGT1A9), παρατηρήθηκε αύξηση κατά 55% στη συστηματική έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης, αλλά χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση στην απέκκριση της γλυκόζης ούρων 24ώρου. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης.

Επιδράσεις της δαπαγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας κυρίως σχεδιασμό εφάπαξ δόσης, η δαπαγλιφλοζίνη δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της μετφορμίνης, της πιογλιταζόνης, της σιταγλιπτίνης, της γλιμεπιρίδης, της υδροχλωροθειαζίδης, της βουμετανίδης, της βαλσαρτάνης, της διγοξίνης (υπόστρωμα της P-gp) ή της βαρφαρίνης (S-βαρφαρίνη, υπόστρωμα του CYP2C9), ή τις αντιπηκτικές επιδράσεις της βαρφαρίνης, όπως αξιολογήθηκε από το διεθνές ομαλοποιημένο πηλίκιο (INR). Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 20 mg δαπαγλιφλοζίνης και σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) αύξησε την AUC της σιμβαστατίνης κατά 19% και την AUC του οξέος σιμβαστατίνης κατά 31%. Η αύξηση των εκθέσεων της σιμβαστατίνης και του οξέος σιμβαστατίνης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Παρεμβολή με τη δοκιμασία 1,5 ανυδρογλυκοσιτόλης (1,5-AG)

Η παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου με τη δοκιμασία 1,5-AG δεν συνιστάται γιατί οι μετρήσεις του 1,5-AG δεν είναι αξιόπιστες για την αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που παίρνουν αναστολείς SGLT2. Συνιστάται να χρησιμοποιείτε εναλλακτικές μεθόδους για να παρακολουθείτε τον γλυκαιμικό έλεγχο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δαπαγλιφλοζίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε αρουραίους κατέδειξαν τοξικότητα στους αναπτυσσόμενους νεφρούς κατά τη χρονική περίοδο που αντιστοιχεί στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της ανθρώπινης κύησης (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως εκ

τούτου, δεν συνιστάται η χρήση της δαπαγλιφλοζίνης κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης.

Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δαπαγλιφλοζίνη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα κατέδειξαν απέκκριση της δαπαγλιφλοζίνης/μεταβολιτών στο γάλα, καθώς και φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογνά (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογνέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Σε άρρενες και θήλειες επίμυες, δεν καταδείχθηκε επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στη γονιμότητα σε οποιαδήποτε μελετώμενη δόση.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Forxiga δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, όταν η δαπαγλιφλοζίνη συγχωρηγείται με σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Σε μια προκαθορισμένη ενοποιημένη ανάλυση 13 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, 2.360 άτομα έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και 2.295 έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν υπογλυκαιμία, που εξαρτάτο από το είδος της βασικής θεραπείας, που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη. Η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων υπογλυκαιμίας ήσσονος βαρύτητας ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, περιλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου, και εξαιρουμένων των μελετών με συμπληρωματική θεραπεία με σουλφονουλουρία (SU) και συμπληρωματική θεραπεία με ινσουλίνη. Οι συνδυαστικές θεραπείες με σουλφονουλουρία και επιπρόσθετη ινσουλίνη είχαν υψηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμίας (βλέπε *Υπογλυκαιμία παρακάτω*).

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, 548 άτομα έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 5 mg συν ρυθμιζόμενη δόση ινσουλίνης και 532 άτομα έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο συν ρυθμιζόμενη δόση ινσουλίνης.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ήταν γεννητικές λοιμώξεις, οι οποίες ήταν συχνότερες στις γυναίκες. Η διαβητική κετοξέωση αναφέρθηκε με συχνή συχνότητα. Βλέπε «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» και παράγραφο 4.4.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταυτοποιηθεί σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, καθώς και από την εποπτεία μετά την κυκλοφορία. Καμία εξ' αυτών δεν διαπιστώθηκε ότι ήταν δόσοεξαρτώμενη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ακολούθως κατατάσσονται ως προς τη συχνότητα εμφάνισης και την κατηγορία οργανικού συστήματος (ΚΟΣ). Η κατηγορία συχνότητας εμφάνισης ορίζεται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες^α και εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές [*]	Όχι συχνές ^{**}	Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Αιδοιοκολίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων ^{*,β,γ} Ουρολοίμωξη [*] ,β,δ	Μυκητίαση ^{**}		Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier) ^θ
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία (όταν χρησιμοποιείται με SU ή ινσουλίνη) ^β	Διαβητική κετοξέωση (όταν χρησιμοποιείται σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1) ^{β,θ,κ}	Μείωση του ενδαγγειακού όγκου ^{β,ε} Δίψα ^{**}	Διαβητική κετοξέωση (όταν χρησιμοποιείται σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2) ^θ	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη			
Διαταραχές του γαστρεντερικού			Δυσκοιλιότητα ^{**} Ξηροστομία ^{**}		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα ^λ			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οσφυαλγία [*]			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία Πολυουρία ^{*,στ}	Νυκτουρία ^{**} Νεφρική δυσλειτουργία ^{**β}		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Κνησμός του κόλπου και του αιδοίου ^{**} Κνησμός γεννητικών οργάνων ^{**}		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένος αιματοκρίτης ^ς Μειωμένη νεφρική κάθαρση	Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα ^{**β} Αυξημένα		

		κρεατινίνης ^β Δυσλιπιδαιμία ^η	επίπεδα ουρίας αίματος** Μειωμένο σωματικό βάρος**		
--	--	--	--	--	--

^αΟ πίνακας παρουσιάζει δεδομένα για μια περίοδο διάρκειας έως και 24-εβδομάδων (βραχείας διάρκειας) ανεξαρτήτως θεραπείας διάσωσης για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου.

^βΒλέπε αντίστοιχη υποπαράγραφο παρακάτω για επιπρόσθετες πληροφορίες.

^γΟ όρος αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων περιλαμβάνει π.χ., τους προκαθορισμένους προτιμώμενους όρους: αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη, κολπική λοίμωξη, βαλανίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων, αιδοιοκολπική καντιντίαση, αιδοιοκολπίτιδα, καντιντιασική βαλανίτιδα, καντιντίαση γεννητικών οργάνων, λοίμωξη ανδρικών γεννητικών οργάνων, λοίμωξη του πέους, αιδοιίτιδα, βακτηριακή κολπίτιδα, απόστημα του αιδοίου.

^δΟ όρος ουρολοίμωξη περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους, που παρατίθενται κατά σειρά αναφερόμενης συχνότητας: ουρολοίμωξη, κυστίτιδα, ουρολοίμωξη από κολοβακτηρίδιο, λοίμωξη του ουροποιογεννητικού συστήματος, πυελονεφρίτιδα, φλεγμονή του κυστικού τριγώνου, ουρηθρίτιδα, λοίμωξη του νεφρού και προστατίτιδα.

^εΟ όρος μειωμένος ενδαγγειακός όγκος περιλαμβάνει, π.χ., τους προκαθορισμένους προτιμώμενους όρους: αφυδάτωση, υποογκαιμία, υπόταση.

^ςΟ όρος πολουρία περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: πολλακιουρία, πολουρία, αυξημένη αποβολή σύρων.

^ζΟι μέσες μεταβολές του αιματοκρίτη από την αρχική τιμή ήταν 2,30% για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι -0,33% για το εικονικό φάρμακο. Τιμές αιματοκρίτη >55% αναφέρθηκαν σε 1,3% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι 0,4% των ατόμων υπό εικονικό φάρμακο.

^ηΗ μέση ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ήταν: ολική χοληστερόλη 2,5% έναντι 0,0%, χοληστερόλη HDL 6,0% έναντι 2,7%, χοληστερόλη LDL 2,9% έναντι -1,0%, τριγλυκερίδια -2,7% έναντι -0,7%.

^θΒλέπε ενότητα 4.4

^ιΗ ανεπιθύμητη ενέργεια ταυτοποιήθηκε μέσω παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία. Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους, που καταγράφηκαν κατά σειρά συχνότητας σε κλινικές μελέτες: εξάνθημα, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κνησιμώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες, εξάνθημα φυσαλλιδώδες και εξάνθημα ερυθρηματώδες. Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με δραστικό και εικονικό φάρμακο (δαπαγλιφλοζίνη, N = 5.936, όλοι οι έλεγχοι, N = 3.403), η συχνότητα εξανθήματος ήταν παρόμοια για τη δαπαγλιφλοζίνη (1,4%) και για όλους τους έλεγχους (1,4%), αντίστοιχα.

^κΗ συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών ταυτοποιήθηκε από τον πλήρη πληθυσμό της μελέτης σε 2 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

*Αναφέρθηκαν σε $\geq 2\%$ των ατόμων και $\geq 1\%$ περισσότερους και σε τουλάχιστον 3 περισσότερα άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

**Αναφέρθηκαν από τον ερευνητή ως δυνητικά σχετιζόμενα, πιθανόν σχετιζόμενα ή σχετιζόμενα με τη θεραπεία της μελέτης και αναφερόμενα σε $\geq 0,2\%$ των ατόμων και κατά $\geq 0,1\%$ περισσότερους και σε τουλάχιστον 3 περισσότερα άτομα, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κλινικές μελέτες σε σακχαρώδη διαβήτη 2

Υπογλυκαιμία

Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας ήταν σχετιζόμενη με τον τύπο της βασικής θεραπείας που χορηγήθηκε σε κάθε μελέτη.

Για τις μελέτες της δαπαγλιφλοζίνης χορηγούμενης ως μονοθεραπεία, ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη ή ως επιπρόσθετη θεραπεία στη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη), η συχνότητα των ήσσονων υπογλυκαιμικών επεισοδίων υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια (< 5%) μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, περιλαμβανομένης εκείνης του εικονικού φαρμάκου για διάστημα έως και 102 εβδομάδων θεραπείας. Σε όλες τις μελέτες τα μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια ήταν όχι συχνά και συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο. Μελέτες με επιπρόσθετη θεραπεία σουλφονουρίας και επιπρόσθετη θεραπεία ινσουλίνης είχαν υψηλά ποσοστά υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε μια μελέτη επιπρόσθετης θεραπείας στη γλιμεπιρίδη, στις Εβδομάδες 24 και 48, αναφέρθηκαν ήσσονα επεισόδια υπογλυκαιμίας συχνότερα στην ομάδα, που έλαβε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και

γλιμεπιρίδη (6,0% και 7,9%, αντίστοιχα), σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου και γλιμεπιρίδης (2,1% και 2,1%, αντίστοιχα).

Σε μια μελέτη επιπρόσθετης θεραπείας στην ινσουλίνη, αναφέρθηκαν μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια στο 0,5% και 1,0% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και ινσουλίνη τις Εβδομάδες 24 και 104, αντίστοιχα, και στο 0,5% των ατόμων στην ομάδα που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη τις Εβδομάδες 24 και 104. Τις Εβδομάδες 24 και 104 αναφέρθηκαν ήσσονα επεισόδια υπογλυκαιμίας, αντίστοιχα, στο 40,3% και 53,1% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και ινσουλίνη και στο 34,0% και 41,6% των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη.

Σε μια μελέτη επιπρόσθετης θεραπείας στη μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία, διαστήματος έως 24 εβδομάδων, δεν αναφέρθηκαν μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Ήσσονα υπογλυκαιμικά επεισόδια αναφέρθηκαν σε 12,8% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μαζί με μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία και σε 3,7% των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία.

Μείωση του ενδαγγειακού όγκου

Αντιδράσεις που σχετίζονται με μείωση του ενδαγγειακού όγκου (περιλαμβανομένων, αναφορών αφυδάτωσης, υποογκαιμίας ή υπότασης) αναφέρθηκαν στο 1,1% και 0,7% των ατόμων, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Σοβαρές αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε < 0,2% των ατόμων, με ισορροπημένη κατανομή μεταξύ της δαπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αιδοιοκολίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων

Αιδοιοκολίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων αναφέρθηκαν στο 5,5% και 0,6% των ατόμων, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης και τα άτομα ανταποκρίθηκαν σε έναν αρχικό κύκλο συμβατικής θεραπείας, ενώ σπάνια οδήγησαν σε απόσυρση. Οι λοιμώξεις αυτές ήταν συχνότερες στις γυναίκες (8,4% και 1,2% για τη δαπαγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα) και τα άτομα με προηγούμενο ιστορικό ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν υποτροπιάζουσα λοίμωξη.

Ουρολοιμώξεις

Αναφέρθηκαν ουρολοιμώξεις συχνότερα για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (4,7% έναντι 3,5%, αντίστοιχα, βλέπε παράγραφο 4.4). Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης και τα άτομα ανταποκρίθηκαν σε αρχικό κύκλο συμβατικής θεραπείας, ενώ σπάνια οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη. Οι λοιμώξεις αυτές ήταν συχνότερες στις γυναίκες και τα άτομα με προηγούμενο ιστορικό ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν υποτροπιάζουσα λοίμωξη.

Αυξημένη κρεατινίνη

Οι σχετικές με την αυξημένη κρεατινίνη ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ομαδοποιημένες (π.χ. μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος και μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης). Αυτή η ομαδοποίηση των αντιδράσεων αναφέρθηκε σε 3,2% και 1,8% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία (αρχική τιμή $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m²) η ομαδοποίηση αυτή των αντιδράσεων αναφέρθηκε σε 1,3% και 0,8% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν συχνότερες σε ασθενείς με αρχική τιμή $eGFR \geq 30$ και < 60 ml/min/1,73m² (18,5% δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι 9,3% εικονικό φάρμακο).

Η περαιτέρω αξιολόγηση ασθενών που είχαν σχετικές με τους νεφρούς ανεπιθύμητες ενέργειες έδειξε ότι οι περισσότεροι είχαν μεταβολές κρεατινίνης ορού $\leq 0,5$ mg/dl από την αρχική τιμή. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης ήταν γενικά παροδικές κατά τη διάρκεια της συνεχούς θεραπείας ή αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Παραθυρεοειδική ορμόνη (PTH)

Παρατηρήθηκαν μικρές αυξήσεις των επιπέδων PTH στον ορό, όπου οι αυξήσεις ήταν μεγαλύτερες σε άτομα με υψηλές αρχικές συγκεντρώσεις. Οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή με ήπιου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία δεν έδειξαν οστική απώλεια σε περίοδο αγωγής δύο ετών.

Κακοήθειες

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, το συνολικό ποσοστό των ατόμων με κακοήθειες ή μη προσδιορισθέντες όγκους ήταν παρόμοιο μεταξύ εκείνων που έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη (1,50%) και εικονικό φάρμακο/παράγοντα σύγκρισης (1,50%) και δεν υπήρξε σήμα καρκινογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης στα δεδομένα μελετών σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Κατά την αξιολόγηση των περιστατικών εμφάνισης όγκων στα διαφορετικά οργανικά συστήματα, ο σχετικός κίνδυνος που σχετίστηκε με τη δαπαγλιφλοζίνη ήταν υψηλότερος του 1 για ορισμένους όγκους (ουροδόχου κύστης, προστάτη, μαστού) και χαμηλότερος του 1 για άλλους (π.χ. αίματος και λεμφικού, ωοθηκών, ουροφόρων οδών), χωρίς να συνεπάγεται συνολικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης όγκου συσχετιζόμενου με τη δαπαγλιφλοζίνη. Ο αυξημένος/μειωμένος κίνδυνος δεν ήταν στατιστικά σημαντικός για κανένα από τα οργανικά συστήματα. Λαμβάνοντας υπόψη την απουσία ευρημάτων σχετικών με όγκους σε μη κλινικές μελέτες καθώς και τη βραχεία χρονική καθυστέρηση μεταξύ της πρώτης έκθεσης στο φάρμακο και της διάγνωσης του όγκου, δεν θεωρείται πιθανή η αιτιολογική σχέση. Δεδομένου ότι η αριθμητική ανισορροπία των καρκίνων του μαστού, της ουροδόχου κύστης και του προστάτη πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά, θα διερευνηθεί περαιτέρω σε μελέτες μετά την κυκλοφορία.

Κλινικές μελέτες σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Το προφίλ ασφαλείας της δαπαγλιφλοζίνης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ήταν παρόμοιο με το γνωστό προφίλ ασφαλείας της δαπαγλιφλοζίνης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με εξαίρεση έναν υψηλότερο αριθμό συμβάντων ΔΚΟ στα άτομα που έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη στις μελέτες σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

Διαβητική κετοξέωση

Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες της δαπαγλιφλοζίνης στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, συστήθηκε στους ασθενείς να παρακολουθούν τις κετόνες αίματος σε περίπτωση υποψίας συμπτωμάτων ΔΚΟ και να αναζητούν ιατρική συμβουλή/φροντίδα εάν η αυτομετρηθείσα ένδειξη κετονών αίματος ήταν $\geq 0,6$ mmol/l. Στα συγκεντρωτικά δεδομένα 52-εβδομάδων, συμβάντα ΔΚΟ αναφέρθηκαν σε 22 (4,0%) ασθενείς στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης 5 mg και σε 6 (1,1%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με αντίστοιχα ποσοστά επίπτωσης ανά 100 ασθενείς-έτη 4,62 για τη δαπαγλιφλοζίνη 5 mg και 1,27 για το εικονικό φάρμακο. Τα συμβάντα ΔΚΟ ανέκυσαν ομοιόμορφα κατανεμημένα κατά την περίοδο της κλινικής μελέτης. Ανεπαρκείς δόσεις ινσουλίνης (παραληφθείσα δόση ινσουλίνης ή αστοχία της αντλίας ινσουλίνης) ήταν οι πιο συχνοί προδιαθεσικοί παράγοντες. 6 από τα 23 συμβάντα ΔΚΟ στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης 5 mg ανέκυσαν σε ασθενείς με γλυκόζη αίματος στο ευγλυκαιμικό εύρος (< 14 mmol/l ή 250 mg/dl).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Σε άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια αναφέρθηκαν σε 7,7% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και 3,8% των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.4). Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια, που σχετιζόταν με τη νεφρική λειτουργία, ήταν αυξημένη κρεατινίνη στον ορό. Η πλειοψηφία αυτών των αντιδράσεων ήταν παροδικές και αναστρέψιμες. Σε άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανεπιθύμητες ενέργειες μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, που συνήθως αναφέρονταν ως υπόταση, αναφέρθηκαν σε 1,7% και 0,8% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν εμφάνισε οποιαδήποτε τοξικότητα σε υγιή άτομα κατά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσεων έως και 500 mg (50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση). Τα άτομα αυτά είχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα γλυκόζης στα ούρα για μια δοσοεξαρτώμενη χρονική περίοδο (τουλάχιστον 5 ημέρες για τη δόση των 500 mg), χωρίς καμία αναφορά αφυδάτωσης, υπότασης ή ηλεκτρολυτικών διαταραχών και χωρίς καμία κλινικά σημαντική επίδραση στο διάστημα QTc. Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια με το εικονικό φάρμακο. Σε κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν δόσεις έως και 100 mg μια φορά ημερησίως (10 φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση) για 2 εβδομάδες σε υγιή άτομα και άτομα με διαβήτη τύπου 2, η επίπτωση υπογλυκαιμίας ήταν ελαφρά υψηλότερη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και δεν ήταν δοσοεξαρτώμενη. Τα ποσοστά ανεπιθύμητων συμβάντων, περιλαμβανομένων αφυδάτωσης ή υπότασης, ήταν παρόμοια με το εικονικό φάρμακο, και δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές δοσοεξαρτώμενες μεταβολές των εργαστηριακών παραμέτρων, περιλαμβανομένων των επιπέδων ηλεκτρολυτών στον ορό και των βιολογικών δεικτών της νεφρικής λειτουργίας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία, βάσει της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η απομάκρυνση της δαπαγλιφλοζίνης μέσω αιμοκάθαρσης δεν έχει μελετηθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το διαβήτη, Αναστολείς συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2), κωδικός ATC: A10BK01

Μηχανισμός δράσης

Η δαπαγλιφλοζίνη είναι ένας πολύ ισχυρός (K_i : 0,55 nM), εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας SGLT2.

Ο SGLT2 εκφράζεται εκλεκτικά στους νεφρούς, χωρίς να ανιχνεύεται έκφραση σε περισσότερους από 70 άλλους ιστούς περιλαμβανομένων ήπατος, σκελετικών μυών, λιπώδους ιστού, μαστού, ουροδόχου κύστης και εγκεφάλου. Ο SGLT2 είναι ο κύριος μεταφορέας, που ευθύνεται για την επαναρρόφηση της γλυκόζης από το πειραματικό διήθημα στη συστηματική κυκλοφορία. Παρά την παρουσία υπεργλυκαιμίας στο διαβήτη τύπου 2, η επαναρρόφηση της διηθούμενης γλυκόζης συνεχίζεται. Η δαπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τόσο τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας όσο και της μεταγευματικής γλυκόζης, μειώνοντας τη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης, που επιφέρει απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα. Αυτή η απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρική επίδραση) παρατηρείται μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης, συνεχίζεται κατά τη διάρκεια του 24ωρου δοσολογικού μεσοδιαστήματος και διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η ποσότητα της γλυκόζης, που απομακρύνεται από τους νεφρούς μέσω του ανωτέρω μηχανισμού, εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και το ρυθμό πειραματικής διήθησης. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν μειώνει τη φυσιολογική ενδογενή παραγωγή γλυκόζης ως απόκριση στην υπογλυκαιμία. Η δαπαγλιφλοζίνη δρα ανεξάρτητα από την έκκριση και τη δράση της ινσουλίνης. Παρατηρήθηκε βελτίωση στο μοντέλο ομοιόστασης για την εκτίμηση της λειτουργίας των β-κυττάρων (HOMA beta-cell) σε κλινικές μελέτες με το Forxiga.

Η επαγόμενη από τη δαπαγλιφλοζίνη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρία) συσχετίζεται με θερμιδική απώλεια και μείωση του βάρους. Η αναστολή της συμμεταφοράς γλυκόζης και νατρίου από τη δαπαγλιφλοζίνη συσχετίζεται επίσης με ήπια διούρηση και παροδική νατριούρηση.

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει άλλους μεταφορείς της γλυκόζης σημαντικούς για τη μεταφορά της στους περιφερικούς ιστούς και εμφανίζει > 1.400 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τον SGLT2 έναντι του SGLT1, το βασικό μεταφορέα στον εντερικό βλεννογόνο που ευθύνεται για την απορρόφηση της γλυκόζης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αυξήσεις στην απεκκρινόμενη ποσότητα γλυκόζης στα ούρα παρατηρήθηκαν σε υγιή άτομα και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μετά τη χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης. Κατά προσέγγιση 70 g γλυκόζης απεκκρίνονταν ημερησίως στα ούρα (αντιστοιχούν σε 280 kcal/ημέρα) με δόση 10 mg/ημέρα δαπαγλιφλοζίνης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για 12 εβδομάδες. Ενδείξεις συνεχούς απέκκρισης γλυκόζης παρατηρήθηκαν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στους οποίους χορηγήθηκε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg/ημέρα για έως και 2 έτη.

Αυτό το πρότυπο απέκκρισης γλυκόζης στα ούρα με τη δαπαγλιφλοζίνη οδηγεί επίσης σε οσμωτική διούρηση και αυξήσεις στον όγκο των ούρων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι αυξήσεις στον όγκο των ούρων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg, συνεχίστηκαν μέχρι τις 12 εβδομάδες και ανήλθαν κατά προσέγγιση σε 375 ml/ημέρα. Η αύξηση του όγκου των ούρων συσχετίστηκε με μικρή και παροδική αύξηση της απέκκρισης νατρίου στα ούρα, η οποία δεν συσχετίστηκε με μεταβολές στις συγκεντρώσεις νατρίου στον ορό.

Η απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα αυξήθηκε επίσης παροδικά (για 3-7 ημέρες) και συνοδεύτηκε από συνεχή μείωση των συγκεντρώσεων ουρικού οξέος στον ορό. Στις 24 εβδομάδες, οι μειώσεις στις συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στον ορό κυμάνθηκαν από -48,3 έως -18,3 micromoles/l (-0,87 έως -0,33 mg/dl).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Πραγματοποιήθηκαν δεκατέσσερις διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με 7.056 άτομα με διαβήτη τύπου 2 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Forxiga. 4.737 άτομα σε αυτές τις μελέτες υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη. Δώδεκα μελέτες είχαν διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδες, 8 με μακροχρόνιες περιόδους επέκτασης που κυμαίνονταν από 24 έως 80 εβδομάδες (με συνολική διάρκεια των μελετών έως και 104 εβδομάδες), μια μελέτη είχε περίοδο θεραπείας 28-εβδομάδων και μια μελέτη είχε διάρκεια 52 εβδομάδων με μακροχρόνιες περιόδους επέκτασης 52 και 104 εβδομάδων (συνολική διάρκεια της μελέτης 208 εβδομάδες). Η μέση διάρκεια του διαβήτη κυμαινόταν από 1,4 έως 16,9 έτη. Το πενήντα τοις εκατό (50%) των ασθενών είχαν ήπια νεφρική δυσλειτουργία και το 11% είχαν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το πενήντα ένα τοις εκατό (51%) των ατόμων ήταν άνδρες, το 84% ήταν Λευκοί, το 8% ήταν Ασιάτες, το 4% ήταν Μαύροι και το 4% ανήκαν σε άλλες φυλετικές ομάδες. Το ογδόντα ένα τοις εκατό (81%) των ατόμων είχαν δείκτη μάζας σώματος (BMI) ≥ 27 . Περαιτέρω, δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση.

Γλυκαιμικός έλεγχος

Μονοθεραπεία

Πραγματοποιήθηκε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24-εβδομάδων (με επιπλέον περίοδο επέκτασης) για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μονοθεραπείας με Forxiga σε άτομα με ανεπαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η ημερήσια αγωγή με δαπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές ($p < 0,0001$) μειώσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 3).

Στην περίοδο της επέκτασης, οι μειώσεις της HbA1c διατηρήθηκαν μέχρι και την Εβδομάδα 102 (-0,61%, και -0,17% προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα).

Πίνακας 3. Αποτελέσματα την Εβδομάδα 24 (LOCF^a) μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης της δαπαγλιφλοζίνης ως μονοθεραπεία

	Μονοθεραπεία	
	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Έναρξη (μέση τιμή)	8,01	7,79
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-0,89	-0,23
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Άτομα (%) που πέτυχαν:		
HbA1c < 7%		
Προσαρμοσμένο για την έναρξη	50,8 ^δ	31,6
Σωματικό βάρος (kg)		
Έναρξη (μέση τιμή)	94,13	88,77
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-3,16	-2,19
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-0,97 (-2,20, 0,25)	

^aLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (πριν τη θεραπεία διάσωσης για τα άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία διάσωσης)

^bΌλα τα τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση της διπλά-τυφλής αγωγής της μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

*p-τιμή < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου

^δΔεν αξιολογήθηκε για στατιστική σημαντικότητα ως αποτέλεσμα της διαδικασίας διαδοχικών δοκιμασιών για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία

Θεραπεία προσθήκης συνδυασμού

Σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη κατάδειξης μη κατωτερότητας διάρκειας 52-εβδομάδων (με περιόδους επέκτασης 52- και 104-εβδομάδων), το Forxiga αξιολογήθηκε ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη συγκριτικά με μια σουλφονουλουρία (γλιπιζίδη) ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη σε άτομα με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c > 6,5% και ≤ 10%). Τα αποτελέσματα έδειξαν παρόμοια μέση μείωση της HbA1c από την έναρξη μέχρι την Εβδομάδα 52, συγκριτικά με τη γλιπιζίδη, καταδεικνύοντας επομένως μη κατωτερότητα (Πίνακας 4). Την Εβδομάδα 104 η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της HbA1c από την αρχική τιμή ήταν -0,32% για τη δαπαγλιφλοζίνη και -0,14% για τη γλιπιζίδη. Την Εβδομάδα 208, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της HbA1c από την έναρξη ήταν -0,10% για τη δαπαγλιφλοζίνη και 0,20% για τη γλιπιζίδη. Στις 52, 104 και 208 εβδομάδες, ένα σημαντικό χαμηλότερο ποσοστό ατόμων στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης (3,5%, 4,3% και 5,0% αντίστοιχα) εμφάνισαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε γλιπιζίδη (40,8%, 47,0% και 50,0% αντίστοιχα). Το ποσοστό των ατόμων που παρέμειναν στη μελέτη την Εβδομάδα 104 και την Εβδομάδα 208 ήταν 56,2% και 39,7% για την ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και 50,0% και 34,6% για την ομάδα της γλιπιζίδης.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα την Εβδομάδα 52 (LOCF^a) σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη σύγκρισης της δαπαγλιφλοζίνης με γλιπιζίδη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη

Παράμετρος	Δαπαγλιφλοζίνη + μετφορμίνη	Γλιπιζίδη + μετφορμίνη
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Έναρξη (μέση τιμή)	7,69	7,74
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-0,52	-0,52
Διαφορά από το συνδυασμό γλιπιζίδη + μετφορμίνη ^γ (95% ΔΕ)	0,00 ^δ (-0,11, 0,11)	
Σωματικό βάρος (kg)		
Έναρξη (μέση τιμή)	88,44	87,60
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-3,22	1,44
Διαφορά από το συνδυασμό γλιπιζίδη + μετφορμίνη ^γ (95% ΔΕ)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^aLOCF: Αρχή μεταφοράς της τελευταίας παρατήρησης

^bΤυχαιοποιημένα και άτομα που έλαβαν θεραπεία με μέτρηση αποτελεσματικότητας στην έναρξη και τουλάχιστον μια μέτρηση αποτελεσματικότητας μετά την έναρξη

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

^δΜη κατώτερη του συνδυασμού γλιπιζίδης + μετφορμίνης

* p-τιμή < 0,0001

Η δαπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, γλιμεπιρίδη, μετφορμίνη και μία σουλφονυλουρία, σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) ή ινσουλίνη επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c στις 24 εβδομάδες συγκριτικά με τα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$, Πίνακες 5, 6 και 7).

Οι μειώσεις της HbA1c, που παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 24, διατηρήθηκαν στις μελέτες επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού (γλιμεπιρίδη και ινσουλίνη) με δεδομένα 48-εβδομάδων (γλιμεπιρίδη) και δεδομένα έως και 104-εβδομάδων (ινσουλίνη). Την Εβδομάδα 48, όταν προστέθηκε στη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη), η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο ήταν -0,30% και 0,38%, αντίστοιχα. Για τη μελέτη επιπρόσθετης θεραπείας στη μετφορμίνη, οι μειώσεις της HbA1c διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 102 (-0,78% και 0,02% προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη για τα 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα). Την Εβδομάδα 104 για την ινσουλίνη (με ή χωρίς από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα), οι μειώσεις της HbA1c ήταν -0,71% και -0,06% προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή για την δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τις Εβδομάδες 48 και 104, η δόση της ινσουλίνης παρέμεινε σταθερή σε σύγκριση με την αρχική τιμή στα άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg σε μέση δόση 76 IU/ημέρα. Στην ομάδα εικονικού φαρμάκου υπήρξε μέση αύξηση 10,5 IU/ημέρα και 18,3 IU/ημέρα από την αρχική τιμή (μέση δόση 84 και 92 IU/ημέρα) τις Εβδομάδες 48 και 104, αντίστοιχα. Το ποσοστό των ασθενών που παρέμειναν στη μελέτη την Εβδομάδα 104 ήταν 72,4% για την ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και 54,8% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 24-εβδομάδων (LOCF^a) της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη)

	Επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού			
	Μετφορμίνη ¹		Αναστολέας DPP-4 (σιταγλιπτίνη ²) ± Μετφορμίνη ¹	
	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Εναρξη (μέση τιμή)	7,92	8,11	7,90	7,97
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% CI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
Άτομα (%) που πέτυχαν:				
HbA1c < 7%				
Προσαρμοσμένη για την έναρξη	40,6**	25,9		
Βάρος σώματος (kg)				
Εναρξη (μέση τιμή)	86,28	87,4	91,02	89,23
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

¹Μετφορμίνη ≥ 1500 mg/ημέρα · ²σιταγλιπτίνη 100 mg/ημέρα

^aLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (προ της θεραπείας διάσωσης για τα άτομα που έλαβαν θεραπεία διάσωσης)

^βΌλα τα τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του διπλά-τυφλού φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

*p-τιμή < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου + από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

**p-τιμή < 0,05 έναντι εικονικού φαρμάκου + από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

Πίνακας 6. Αποτελέσματα των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 24-εβδομάδων της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με σουλφονουρία (γλιμεπιρίδη) ή μετφορμίνη και μια σουλφονουρία

	Επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού			
	Σουλφονουρία (γλιμεπιρίδη ¹)		Σουλφονουρία + Μετφορμίνη ²	
	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο
N^a	151	145	108	108

HbA1c (%)^β				
Έναρξη (μέση τιμή)	8,07	8,15	8,08	8,24
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-0,68* (-0,86, -0,51)		-0,69* (-0,89, -0,49)	
Άτομα (%) που πέτυχαν: HbA1c < 7% (LOCF)^δ				
Προσαρμοσμένη για την έναρξη	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Βάρος σώματος (kg) (LOCF)^δ				
Έναρξη (μέση τιμή)	80,56	80,94	88,57	90,07
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-1,54* (-2,17, -0,92)		-2,07* (-2,79, -1,35)	

¹γλιμεπιρίδη 4 mg/ημέρα:

²Μετοφορμίνη (μορφές άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης) ≥ 1500 mg/ημέρα συν μέγιστη ανεκτή δόση, που έπρεπε να είναι τουλάχιστον το ήμισυ της μέγιστης δόσης μιας σουλφονουλουρίας, για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από την έναρξη.

^αΤυχαιοποιημένοι και υπό θεραπεία ασθενείς με αρχική τιμή και τουλάχιστον μια μέτρηση αποτελεσματικότητας μετά την έναρξη.

^βΣτήλες 1 και 2, η HbA1c προσδιορίστηκε από τη LOCF (βλ. υποσημείωση δ). Στήλες 3 και 4, η HbA1c προσδιορίστηκε από την LRM (βλ. υποσημείωση ε)

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

^δLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (προ της θεραπείας διάσωσης για τα άτομα που έλαβαν θεραπεία διάσωσης)

^εLRM: Διαχρονική ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων

*p-τιμή < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου + από του στόματος φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) που μειώνουν τη γλυκόζη

Πίνακας 7. Αποτελέσματα την Εβδομάδα 24 (LOCF^a) σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με ινσουλίνη (ως μονοθεραπεία ή με από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα)

Παράμετρος	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + ινσουλίνη ± από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα²	Εικονικό φάρμακο + ινσουλίνη ± από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Έναρξη (μέση τιμή)	8,58	8,46
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-0,90	-0,30
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Βάρος σώματος (kg)		
Έναρξη (μέση τιμή)	94,63	94,21
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-1,67	0,02
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Μέση ημερήσια δόση ινσουλίνης (IU)¹		
Έναρξη (μέση τιμή)	77,96	73,96
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-1,16	5,08
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Άτομα με μέση μείωση της ημερήσιας δόσης ινσουλίνης κατά τουλάχιστον 10% (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (πριν από ή κατά την ημερομηνία της πρώτης ανοδικής τιτλοποίησης της δόσης ινσουλίνης, εφόσον χρειάζεται)

^bΌλα τα τυχαίοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του διπλά-τυφλού φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή και την παρουσία από του στόματος χορηγούμενου υπογλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος

*p-τιμή < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου + ινσουλίνη ± από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

**p-τιμή < 0,05 έναντι εικονικού φαρμάκου + ινσουλίνη ± από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

¹Ανοδική τιτλοποίηση των σχημάτων ινσουλίνης (περιλαμβανομένης της βραχείας δράσης, ενδιάμεσης δράσης, και της βασικής ινσουλίνης) επιτρεπόταν μόνο εάν τα άτομα πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG).

²Το 50% των ατόμων ήταν υπό μονοθεραπεία ινσουλίνης κατά την έναρξη, το 50% λάμβανε 1 ή 2 από του στόματος χορηγούμενο(α) αντιδιαβητικό(α) φαρμακευτικό(α) προϊόν(τα) επιπρόσθετα με ινσουλίνη. Από τη δεύτερη αυτή ομάδα, το 80% ήταν υπό μονοθεραπεία μετφορμίνης, το 12% ήταν υπό θεραπεία με μετφορμίνη + σουλφονουρία, και οι υπόλοιποι ασθενείς ήταν υπό θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε μη προθεραπευμένους ασθενείς

Συνολικά 1.236 μη προθεραπευμένοι ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 (HbA1c ≥ 7,5% και ≤ 12%) συμμετείχαν σε δύο ελεγχόμενες με ενεργό θεραπεία μελέτες διάρκειας 24 εβδομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της δαπαγλιφλοζίνης

(5 mg ή 10 mg) σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε μη προθεραπευμένους ασθενείς έναντι της θεραπείας με κάθε συστατικό μόνο του.

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη (έως και 2.000 mg ημερησίως) παρείχε σημαντικές βελτιώσεις στην HbA1c σε σύγκριση με τα μεμονωμένα συστατικά (Πίνακας 8) και οδήγησε σε μεγαλύτερες μειώσεις της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG) (σε σύγκριση με τα μεμονωμένα συστατικά) και του σωματικού βάρους (σε σύγκριση με τη μετφορμίνη).

Πίνακας 8. Αποτελέσματα την Εβδομάδα 24 (LOCF^a) σε μία ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη της θεραπείας συνδυασμού δαπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης σε μη προθεραπευμένους ασθενείς

Παράμετρος	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + Μετφορμίνη	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Μετφορμίνη
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Έναρξη (μέση τιμή)	9,10	9,03	9,03
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-1,98	-1,45	-1,44
Διαφορά από τη δαπαγλιφλοζίνη ^γ	-0,53*		
(95% ΔΕ)	(-0,74, -0,32)		
Διαφορά από τη μετφορμίνη ^γ		-0,01	
(95% ΔΕ)		(-0,22, 0,20)	

^aLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (προ της θεραπείας διάσωσης για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης).

^bΌλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του διπλά-τυφλού φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου.

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή.

*Τιμή p <0,0001.

Θεραπεία συνδυασμού με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης

Σε μία 28-εβδομάδων, διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη συγκρίθηκε ο συνδυασμός δαπαγλιφλοζίνης και εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (ένας αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1) με μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης και μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε άτομα με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπό μονοθεραπεία μετφορμίνης (HbA1c ≥ 8% και ≤ 12%). Όλες οι ομάδες θεραπείας είχαν μείωση της HbA1c σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Η θεραπεία συνδυασμού στην ομάδα δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης κατέδειξε μεγαλύτερες μειώσεις της HbA1c από την έναρξη σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης και τη μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (Πίνακας 9).

Πίνακας 9. Αποτελέσματα μίας μελέτης 28-εβδομάδων δαπαγλιφλοζίνης και εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι μονοθεραπείας δαπαγλιφλοζίνης και μονοθεραπείας εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, σε συνδυασμό με μετφορμίνη (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)

Παράμετρος	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD + Εξενατίδη 2 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης QW	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD + Εικονικό φάρμακο QW	Εξενατίδη 2 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης QW + Εικονικό φάρμακο QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Έναρξη (μέση τιμή)	9,29	9,25	9,26
Μεταβολή από την έναρξη ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Μέση διαφορά στη μεταβολή από την αρχική τιμή μεταξύ του συνδυασμού και του φαρμακευτικού προϊόντος μόνο (95% CI)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Άτομα (%) που πέτυχαν HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Σωματικό βάρος (kg)			
Έναρξη (μέση τιμή)	92,13	90,87	89,12
Μεταβολή από την έναρξη ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Μέση διαφορά στη μεταβολή από την αρχική τιμή μεταξύ του συνδυασμού και του φαρμακευτικού προϊόντος μόνο (95% CI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=μία φορά ημερησίως, QW=μία φορά εβδομαδιαίως, N=αριθμός των ασθενών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.
^aΗ προσαρμοσμένη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (LS Means) και η(οι) διαφορά(ές) της ομάδας θεραπείας στη μεταβολή από τις αρχικές τιμές την Εβδομάδα 28 προσομοιώνονται χρησιμοποιώντας ένα μικτό μοντέλο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM), συμπεριλαμβανομένων της θεραπείας, την περιοχής, της διαστρωμάτωσης της αρχικής HbA1c (< 9,0% ή ≥ 9,0%), των εβδομάδων και τη θεραπεία ανά εβδομάδα αλληλεπίδρασης ως σταθεροί παράγοντες και της αρχικής τιμής ως συμμεταβλητή.

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

Οι p-τιμές είναι όλες προσαρμοσμένες p-τιμές για πολλαπλότητα.

Οι αναλύσεις εξαιρούν τις μετρήσεις μετά τη θεραπεία διάσωσης και μετά την πρόωρη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης.

Γλυκόζη πλάσματος νηστείας

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, τη γλιμεπιρίδη, τη μετφορμίνη και μια σουλφονουρία, τη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) ή την ινσουλίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της FPG (-1,90 έως -1,20 mmol/l [-34,2 έως -21,7 mg/dl]) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-0,33 έως 0,21 mmol/l [-6,0 έως 3,8 mg/dl]). Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε την Εβδομάδα 1 της θεραπείας και διατηρήθηκε σε μελέτες, που επεκτάθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 104.

Η θεραπεία συνδυασμού με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της FPG την Εβδομάδα 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), σε σύγκριση με -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) για τη μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης (p < 0,001) και -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) για τη μονοθεραπεία εξενατίδης (p < 0,001).

Σε μία ειδική μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς με eGFR ≥ 45 έως < 60 ml/min/1,73 m², η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη κατέδειξε μειώσεις της γλυκόζης πλάσματος νηστείας την Εβδομάδα 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) σε σύγκριση με -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) για το εικονικό φάρμακο (p=0,001).

Μεταγευματική γλυκόζη

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη γλιμεπιρίδη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της μεταγευματικής γλυκόζης 2-ωρών στις 24 εβδομάδες, που διατηρήθηκαν έως και την Εβδομάδα 48.

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) οδήγησε σε μειώσεις της μεταγευματικής γλυκόζης 2-ωρών στις 24 εβδομάδες, που διατηρήθηκαν έως και την Εβδομάδα 48.

Η θεραπεία συνδυασμού με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μεταγευματικής γλυκόζης 2-ωρών την Εβδομάδα 28 σε σύγκριση με κάθε φαρμακευτικό προϊόν μόνο.

Σωματικό βάρος

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, τη γλιμεπιρίδη, τη μετφορμίνη και μία σουλφονουλουρία, τη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) ή την ινσουλίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους στις 24 εβδομάδες ($p < 0,0001$, Πίνακες 5 και 6). Αυτές οι επιδράσεις διατηρήθηκαν σε μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας. Στις 48 εβδομάδες, η διαφορά της δαπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία στη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν $-2,22$ kg. Στις 102 εβδομάδες, η διαφορά της δαπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ή ως επιπρόσθετη θεραπεία στην ινσουλίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν $-2,14$ και $-2,88$ kg, αντίστοιχα.

Ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη κατάδειξης μη κατωτερότητας, η δαπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους σε σύγκριση με τη γλιπιζίδη κατά $-4,65$ kg στις 52 εβδομάδες ($p < 0,0001$, Πίνακας 4) που διατηρήθηκε στις 104 και 208 εβδομάδες ($-5,06$ kg και $-4,38$ kg, αντίστοιχα).

Ο συνδυασμός της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έδειξε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις βάρους σε σύγκριση με κάθε φαρμακευτικό προϊόν μόνο (Πίνακας 9).

Μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε 182 διαβητικά άτομα με τη χρήση απορροφησιμετρίας διπλής δέσμης ακτίνων X (DXA), που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της σύστασης του σώματος, κατέδειξε μειώσεις με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και μετφορμίνη συγκριτικά με εικονικό φάρμακο και μετφορμίνη, αντίστοιχα, στο σωματικό βάρος και τη λιπώδη μάζα σώματος όπως μετράται με DXA και όχι στο μη λιπώδη ιστό ή την απώλεια υγρών. Η θεραπεία με Forxiga και μετφορμίνη κατέδειξε αριθμητική μείωση του σπλαχνικού λιπώδους ιστού συγκριτικά με εικονικό φάρμακο και μετφορμίνη σε μια υπομελέτη μαγνητικής τομογραφίας.

Αρτηριακή πίεση

Σε μια προκαθορισμένη ενοποιημένη ανάλυση 13 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg οδήγησε σε μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης από την έναρξη της τάξεως του $-3,7$ mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά $-1,8$ mmHg έναντι $-0,5$ mmHg για τη συστολική και $-0,5$ mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 24. Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν έως τις 104 εβδομάδες.

Η θεραπεία συνδυασμού με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης την Εβδομάδα 28 ($-4,3$ mmHg) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης ($-1,8$ mmHg, $p < 0,05$) και τη μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης ($-1,2$ mmHg, $p < 0,01$).

Σε δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ένα σύνολο 1.062 ασθενών με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση (παρά την προϋπάρχουσα σταθερή αγωγή με έναν AMEA-I ή ARB σε μια μελέτη και έναν AMEA-I ή ARB μαζί με μια επιπρόσθετη

αντιυπερτασική θεραπεία σε άλλη μελέτη) έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ή εικονικό φάρμακο. Την Εβδομάδα 12 των δύο μελετών, η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μαζί με τη συνήθη αντιδιαβητική θεραπεία επέφερε βελτίωση της HbA1c και μείωσε τη διορθωμένη με εικονικό φάρμακο συστολική αρτηριακή πίεση κατά 3,1 και 4,3 mmHg, αντίστοιχα.

Σε μία ειδική μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς με eGFR ≥ 45 έως < 60 ml/min/1,73 m², η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη κατέδειξε μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε καθημερινή στάση την Εβδομάδα 24: -4,8 mmHg σε σύγκριση με -1,7 mmHg για το εικονικό φάρμακο (p <0,05).

Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Στα πλαίσια του κλινικού προγράμματος, διενεργήθηκε μια μετα-ανάλυση των καρδιαγγειακών συμβάντων. Στο κλινικό πρόγραμμα, 34,4% των ατόμων είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (εξαιρουμένης της υπέρτασης) κατά την έναρξη και 67,9% είχαν υπέρταση. Τα καρδιαγγειακά επεισόδια αξιολογήθηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση του πρώτου συμβάντος μιας εκ των ακόλουθων εκβάσεων: καρδιαγγειακού θανάτου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου (EM) ή νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη. Τα επεισόδια που αφορούσαν στο πρωτεύον τελικό σημείο εμφανίστηκαν σε ποσοστό της τάξεως του 1,62% ανά ανθρωπόετος ασθενούς σε άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και 2,06% ανά ανθρωπόετος ασθενούς στα άτομα που έλαβαν παράγοντα σύγκρισης. Η αναλογία κινδύνου κατά τη σύγκριση της δαπαγλιφλοζίνης με τον παράγοντα σύγκρισης ήταν 0,79 (95% Διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,58, 1,07), υποδεικνύοντας ότι στη συγκεκριμένη ανάλυση το Forxiga δεν συσχετίζεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, EM και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρατηρήθηκαν με αναλογία κινδύνου 0,77 (95% CI: 0,54, 1,10).

Νεφρική δυσλειτουργία

Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (CKD) σταδίου 3A (eGFR ≥ 45 έως < 60 ml/min/1,73 m²)

Η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης αξιολογήθηκε σε μία ειδική μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς με eGFR ≥ 45 έως < 60 ml/min/1,73 m² που είχαν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με τη συνηθισμένη περίθαλψη. Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη είχε ως αποτέλεσμα μειώσεις της HbA1c και του σωματικού βάρους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 10).

Πίνακας 10. Αποτελέσματα την Εβδομάδα 24 μίας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης της δαπαγλιφλοζίνης σε διαβητικούς ασθενείς με eGFR ≥ 45 έως < 60 ml/min/1,73 m²

	Δαπαγλιφλοζίνη ^a 10 mg	Εικονικό φάρμακο ^a
N^β	159	161
HbA1c (%)		
Έναρξη (μέση τιμή)	8,35	8,03
Μεταβολή από την έναρξη ^β	-0,37	-0,03
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^β (95% CI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Σωματικό βάρος (kg)		
Έναρξη (μέση τιμή)	92,51	88,30
Ποσοστό μεταβολής από την έναρξη ^γ	-3,42	-2,02
Διαφορά στο ποσοστό μεταβολής από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% CI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Η μετφορμίνη ή η υδροχλωρική μετφορμίνη αποτελούσαν μέρος της συνηθισμένης περίθαλψης στο 69,4% και το 64,0% των ασθενών για τις ομάδες της δαπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

^β Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

^γ Προκύπτει από τη μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

* p<0,001

Ασθενείς με αρχική τιμή HbA1c $\geq 9\%$

Σε μια προκαθορισμένη ανάλυση ατόμων με αρχική τιμή HbA1c $\geq 9,0\%$, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c την Εβδομάδα 24 ως μονοθεραπεία (προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή: -2,04% και 0,19% για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα) και ως επιπρόσθετη στη μετφορμίνη (προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή: -1,32% και 0,53% για τη δαπαγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα).

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Η δαπαγλιφλοζίνη ως συμπληρωματική θεραπεία στη ρυθμιζόμενη δόση ινσουλίνης μελετήθηκε σε δύο 24-εβδομάδων τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με παράταση 28-εβδομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (καθορισμένος ως HbA1c $\geq 7,5\%$) μόνο με ινσουλίνη. Μετά από μία εισαγωγική περίοδο 8-εβδομάδων για τη βελτιστοποίηση της αντιμετώπισης του διαβήτη κάθε ασθενούς (γλυκαιμικός έλεγχος περιλαμβανομένης της υπεργλυκαιμίας και της υπογλυκαιμίας, τρόπος διατροφής και άσκησης), συνολικά 1.646 ασθενείς με HbA1c $\geq 7,5\%$ και $\leq 10,5\%$ τυχαιοποιήθηκαν σε δαπαγλιφλοζίνη 5 mg μία φορά ημερησίως, δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μία φορά ημερησίως ή εικονικό φάρμακο μία φορά ημερησίως. Σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, η δόση της ινσουλίνης προσαρμόστηκε όπως κρίθηκε κατάλληλο.

Γλυκαιμικός έλεγχος

Την Εβδομάδα 24, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη μία φορά ημερησίως παρείχε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην HbA1c σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 11). Αυτό το εύρημα ήταν συνεπές σε όλες τις υποομάδες. Την Εβδομάδα 52, οι προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές από την αρχική τιμή της HbA1c σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν -0,33% και -0,20% για τους ασθενείς που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 5 mg, στις δύο μελέτες, αντίστοιχα. Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη δεν συσχετίστηκε με αύξηση του ποσοστού των ασθενών με υπογλυκαιμικά συμβάντα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ο αριθμός των ασθενών με σοβαρή υπογλυκαιμία ήταν διαμοιρασμένος μεταξύ των ομάδων θεραπείας (6,9% και 7,5% την Εβδομάδα 24 στις ομάδες δαπαγλιφλοζίνης 5 mg και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα).

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν $\geq 0,5\%$ μειώσεις της HbA1c χωρίς σοβαρή υπογλυκαιμία ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 11).

Πίνακας 11. Αποτελέσματα την Εβδομάδα 24 δύο ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών της δαπαγλιφλοζίνης ως συμπληρωματική θεραπεία στην ινσουλίνη σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Μελέτη MB102229		Μελέτη MB102230	
	Δαπαγλιφλοζίνη 5 mg + Ινσουλίνη	Εικονικό φάρμακο + Ινσουλίνη	Δαπαγλιφλοζίνη 5 mg + Ινσουλίνη	Εικονικό φάρμακο + Ινσουλίνη
	N=259	N=260	N=271	N=272
HbA1c (%)				
Έναρξη (μέση τιμή)	8,52	8,50	8,45	8,40
Μεταβολή από την έναρξη	-0,45	-0,03	-0,34	0,03
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο	-0,42*		-0,37*	
95% CI	(-0,56, -0,28)		(-0,49, -0,26)	
Άτομα (%) που πέτυχαν $\geq 0,5\%$ μειώσεις της HbA1c χωρίς σοβαρή υπογλυκαιμία	49,6*	25,3	39,5*	20,1

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Μελέτη MB102229		Μελέτη MB102230	
	Δαπαγλιφλοζίνη 5 mg + Ινσουλίνη	Εικονικό φάρμακο + Ινσουλίνη	Δαπαγλιφλοζίνη 5 mg + Ινσουλίνη	Εικονικό φάρμακο + Ινσουλίνη
Σωματικό βάρος (kg)				
Έναρξη (μέση τιμή)	81,67	84,42	79,22	79,03
Μεταβολή από την έναρξη	-2,84	0,15	-2,50	0,06
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο	-2,96*		-2,56*	
95% CI	(-3,63, -2,28)		(-3,12, -2,00)	

* $p < 0,0001$ έναντι εικονικού φαρμάκου

Διακύμανση της γλυκόζης αίματος

Οι προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές για τη δαπαγλιφλοζίνη 5 mg σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στο μέσο εύρος της απόκλισης γλυκόζης από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 24 ήταν -0,96 mmol/l (-17,30 mg/dl) και -0,55 mmol/l (-9,85 mg/l) στις δύο μελέτες, αντίστοιχα ($p < 0,0001$).

Οι στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στο ποσοστό των ενδείξεων γλυκόζης που κυμαίνονταν εντός του εύρους > 70 mg/dl έως ≤ 180 mg/dl από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 24 για τη δαπαγλιφλοζίνη 5 mg σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν +9,11% και +9,02% στις δύο μελέτες, αντίστοιχα ($p < 0,0001$). Η αύξηση αυτή δεν συνοδεύτηκε από κάποια αύξηση του ποσοστού των 24-ωρών μετρήσεων γλυκόζης < 70 mg/dl.

Δόση της ινσουλίνης

Οι στατιστικά σημαντικές ($p < 0,0001$) διαφορές στην ποσοστιαία μείωση της συνολικής δόσης της ινσουλίνης από την αρχική τιμή για τη δαπαγλιφλοζίνη 5 mg σε σχέση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24 ήταν -8,80% και -10,78% στις δύο μελέτες, αντίστοιχα.

Σωματικό βάρος

Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις στο σωματικό βάρος για τη δαπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 11). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη εμφάνιζαν συνεχή απώλεια βάρους κατά την περίοδο των 24 εβδομάδων. Την Εβδομάδα 52, οι προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές στο σωματικό βάρος από την αρχική τιμή για τη δαπαγλιφλοζίνη 5 mg σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν -2,56 kg και -3,50 kg, στις δύο μελέτες, αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη δαπαγλιφλοζίνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η δαπαγλιφλοζίνη απορροφήθηκε ταχέως και ικανοποιητικά μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της δαπαγλιφλοζίνης (C_{max}) επιτυγχάνονται συνήθως εντός 2 ωρών μετά τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές C_{max} και AUC_t της δαπαγλιφλοζίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ακολούθως της χορήγησης δόσεων 10 mg μια φορά ημερησίως ήταν 158 ng/ml και 628 ng h/ml, αντίστοιχα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση δόσης των 10 mg είναι 78%. Η χορήγηση με γεύμα υψηλών λιπαρών μείωσε τη C_{max} της δαπαγλιφλοζίνης έως και 50% και παρέτεινε τον T_{max} κατά προσέγγιση κατά 1 ώρα, αλλά

δεν μετέβαλε την AUC συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας. Οι μεταβολές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Συνεπώς, το Forxiga μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η δαπαγλιφλοζίνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 91% κατά προσέγγιση. Η πρωτεϊνική σύνδεση δεν μεταβλήθηκε σε διάφορες νοσηρές καταστάσεις (π.χ. νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία). Ο μέσος όγκος κατανομής της δαπαγλιφλοζίνης σε σταθερή κατάσταση ήταν 118 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Η δαπαγλιφλοζίνη υφίσταται εκτενή μεταβολισμό κυρίως προς σχηματισμό 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης, που είναι ανενεργός μεταβολίτης. Το 3-O-γλυκουρονίδιο δαπαγλιφλοζίνης ή άλλοι μεταβολίτες δεν συμβάλλουν στις υπογλυκαιμικές επιδράσεις. Ο σχηματισμός του 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης διαμεσολαβείται από το UGT1A9, ένζυμο που απαντάται στο ήπαρ και τους νεφρούς, και ο διαμεσολαβούμενος από το κυτόχρωμα CYP μεταβολισμός ήταν μια δευτερεύουσα οδός κάθαρσης στον άνθρωπο.

Αποβολή

Οι μέσες τιμές τελικής ημίσειας ζωής στο πλάσμα ($t_{1/2}$) για τη δαπαγλιφλοζίνη ήταν 12,9 ώρες μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης δαπαγλιφλοζίνης 10 mg από το στόμα σε υγιή άτομα. Η μέση συνολική συστηματική κάθαρση της χορηγούμενης ενδοφλεβίως δαπαγλιφλοζίνης ήταν 207 ml/min. Η δαπαγλιφλοζίνη και οι σχετιζόμενοι μεταβολίτες απομακρύνονται κυρίως μέσω απέκκρισης στα ούρα, με ποσοστό μικρότερο του 2% ως αμετάβλητη δαπαγλιφλοζίνη. Μετά τη χορήγηση δόσης 50 mg [14 C]-δαπαγλιφλοζίνης, ανακτήθηκε το 96%, 75% στα ούρα και 21% στα κόπρανα. Στα κόπρανα, 15% κατά προσέγγιση της δόσης απεκκρίθηκε ως μητρική ένωση.

Γραμμικότητα

Η έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης αυξήθηκε αναλογικά ως προς την τμηματική δόση της δαπαγλιφλοζίνης στο εύρος των 0,1 έως 500 mg και η φαρμακοκινητική της δεν μεταβλήθηκε με την πάροδο του χρόνου κατά την επαναλαμβανόμενη ημερήσια χορήγηση για έως και 24 εβδομάδες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε σταθερή κατάσταση (20 mg δαπαγλιφλοζίνης μια φορά ημερησίως για 7 ημέρες), τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (όπως καθορίζεται από την κάθαρση ιοξόλης στο πλάσμα) είχαν μέσες συστηματικές εκθέσεις δαπαγλιφλοζίνης 32%, 60% και 87% υψηλότερες, αντίστοιχα, σε σχέση με εκείνες των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η 24ωρη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν σε υψηλό βαθμό εξαρτώμενη από τη νεφρική λειτουργία και 85, 52, 18 και 11 g γλυκόζης/ημέρα απεκκρίνονταν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Οι επιπτώσεις της αιμοκάθαρσης στην έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης δεν είναι γνωστές.

Ηπατική δυσλειτουργία

Στα άτομα με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A και B κατά Child-Pugh), η μέση C_{max} και AUC της δαπαγλιφλοζίνης ήταν έως και 12% και 36% υψηλότερα, αντίστοιχα, συγκριτικά με τα εξομοιωμένα υγιή άτομα. Οι διαφορές αυτές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Στα άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας C κατά Child-Pugh) η μέση C_{max} και AUC της δαπαγλιφλοζίνης ήταν 40% και 67% υψηλότερα συγκριτικά με τους εξομοιωμένους υγιείς μάρτυρες, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική αύξηση της έκθεσης με βάση αποκλειστικά την ηλικία σε άτομα έως και 70 ετών. Ωστόσο, μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση λόγω ηλικιοεξαρτώμενης μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την έκθεση σε ασθενείς > 70 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει μελετηθεί.

Φύλο

Η μέση AUC_{ss} της δαπαγλιφλοζίνης στις γυναίκες εκτιμήθηκε ότι είναι 22% υψηλότερη σε σχέση με τους άνδρες.

Φυλή

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις συστηματικές εκθέσεις μεταξύ της Λευκής, της Μαύρης ή της Ασιατικής φυλής.

Σωματικό βάρος

Η έκθεση στη δαπαγλιφλοζίνη διαπιστώθηκε ότι μειώνεται με την αύξηση του βάρους. Συνεπώς, οι ασθενείς με χαμηλό βάρος μπορεί να έχουν κάποιου βαθμού αυξημένη έκθεση και οι ασθενείς με υψηλό βάρος κάποιου βαθμού μειωμένη έκθεση. Ωστόσο, οι διαφορές στην έκθεση δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και γονιμότητας. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν προκάλεσε ογκογένεση, είτε σε ποντικούς είτε σε αρουραίους, σε οποιαδήποτε από τις δόσεις, που αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια διετών μελετών καρκινογένεσης.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Η άμεση χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης σε απογαλακτισμένους νεαρούς αρουραίους και η έμμεση έκθεση κατά την όψιμη περίοδο κύησης (χρονικές περιόδους που αντιστοιχούν στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης όσον αφορά στην ωρίμανση των νεφρών στον άνθρωπο) και τη γαλουχία συσχετίζονται αμφοτέρως με αυξημένη επίπτωση και/ή βαρύτητα διάτασης της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων στους απογόνους.

Σε μια μελέτη τοξικότητας σε νεαρά ζώα, όταν η δαπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε άμεσα σε νεαρούς αρουραίους από τη μεταγεννητική ημέρα 21 μέχρι τη μεταγεννητική ημέρα 90, αναφέρθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα. Οι εκθέσεις των νεογνών στη χαμηλότερη ελεγχόμενη δόση ήταν ≥ 15 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση. Τα ευρήματα αυτά συσχετίστηκαν με δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις του βάρους των νεφρών και μακροσκοπική διόγκωση των νεφρών, που παρατηρήθηκαν σε όλες τις δόσεις. Η διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων, που παρατηρήθηκε σε νεαρά ζώα, δεν αντιστράφηκε πλήρως εντός της κατά προσέγγιση περιόδου ανάκαμψης του ενός μηνός.

Σε μια ξεχωριστή μελέτη προ-και-μεταγεννητικής ανάπτυξης, οι μητέρες αρουραίοι δόσολογήθηκαν από την ημέρα 6 της κύησης μέχρι την ημέρα 21 της μεταγεννητικής περιόδου, και τα νεογνά εκτέθηκαν έμμεσα στο φάρμακο *in utero* και καθ' όλη τη διάρκεια της γαλουχίας. (Διεξήχθη μια δορυφορική μελέτη για την εκτίμηση των εκθέσεων δαπαγλιφλοζίνης στο γάλα και σε νεογνά). Αυξημένη επίπτωση ή βαρύτητα της διάτασης της νεφρικής πυέλου παρατηρήθηκε σε ενήλικες απογόνους θεραπευμένων μητέρων, μολονότι εμφανίστηκε αποκλειστικά στην υψηλότερη μελετώμενη δόση (οι συσχετιζόμενες με τη μητέρα και το νεογνό εκθέσεις στη δαπαγλιφλοζίνη ήταν 1.415 φορές και 137 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από τις τιμές στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση). Επιπρόσθετη αναπτυξιακή τοξικότητα περιορίστηκε σε δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στο σωματικό βάρος των νεογνών και παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις ≥ 15 mg/kg/ημέρα (συνδέεται με εκθέσεις των νεογνών ≥ 29 φορές των τιμών στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση). Η μητρική τοξικότητα ήταν εμφανής μόνο στην υψηλότερη μελετώμενη δόση, και περιορίστηκε σε παροδικές μειώσεις στο σωματικό βάρος και την κατανάλωση τροφής κατά τη δόση. Το επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) για την αναπτυξιακή τοξικότητα, στη χαμηλότερη μελετώμενη δόση, συσχετίζεται με μητρική πολλαπλή

συστηματική έκθεση κατά προσέγγιση 19 φορές μεγαλύτερη της τιμής στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση.

Σε επιπρόσθετες μελέτες εμβryo-νεογνικής ανάπτυξης σε αρουραίους και κονίκλους, η δαπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε για μεσοδιαστήματα που συμπίπτουν με τις σημαντικές περιόδους οργανογένεσης σε κάθε είδος. Δεν παρατηρήθηκαν ούτε μητρική τοξικότητα ούτε αναπτυξιακή τοξικότητα σε κονίκλους σε οποιαδήποτε ελεγχόμενη δόση. Η υψηλότερη μελετώμενη δόση συνδέεται με πολλαπλή συστηματική έκθεση κατά προσέγγιση 1.191 φορές μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης. Στους αρουραίους, η δαπαγλιφλοζίνη δεν ήταν ούτε εμβρυοτοξική ούτε τερατογόνος σε εκθέσεις έως και 1441 φορές πάνω από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i)

Λακτόζη

Κροσποβιδόνη (E1202)

Διοξείδιο του πυριτίου (E551)

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τάλκης (E553b)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες Alu/Alu.

Συσκευασίες των 14, 28 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε μη διάτρητες κυψέλες ημερολογιακού τύπου

Συσκευασίες των 30x1 και 90x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μιας δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/795/001 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/12/795/002 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/12/795/003 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/12/795/004 30 x 1 (σε μονάδες δόσης) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/12/795/005 90 x 1 (σε μονάδες δόσης) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Νοεμβρίου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Αυγούστου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Forxiga 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 10 mg δαπαγλιφλοζίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο 10 mg περιέχει 50 mg άνυδρης λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Κίτρινα, αμφίκυρτα, σε σχήμα ρόμβου με διαγώνιους περίπου 1,1 cm x 0,8 cm, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και φέρουν χαραγμένη την ένδειξη "10" στη μια πλευρά και την ένδειξη "1428" από την άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Forxiga ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία του ανεπαρκώς ελεγχόμενου

- σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα και την άσκηση, για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου:
 - ως μονοθεραπεία, όταν η μετφορμίνη θεωρείται ακατάλληλη λόγω δυσανεξίας.
 - επιπρόσθετα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2.

Για τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών σε σχέση με τον πληθυσμό που μελετήθηκε, τις επιδράσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο και τους συνδυασμούς με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg δαπαγλιφλοζίνης μια φορά ημερησίως ως μονοθεραπεία και ως επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, που μειώνουν τη γλυκόζη, περιλαμβανομένης της ινσουλίνης. Όταν η δαπαγλιφλοζίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή ένα εκκριταγωγό της ινσουλίνης, όπως μια σουλφονουρία, μπορεί να εξετασθεί η περίπτωση χορήγησης χαμηλότερης δόσης ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη του Forxiga σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης [GFR] < 60 ml/min και πρέπει να διακόπτεται σε GFR που παραμένει σταθερά κάτω από 45 ml/min (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση τη νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται αρχική δόση των 5 mg. Εφόσον είναι καλά ανεκτή, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Γενικά, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία. Η νεφρική λειτουργία και ο κίνδυνος μείωσης του ενδαγγειακού όγκου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Λόγω της περιορισμένης θεραπευτικής εμπειρίας σε ασθενείς 75 ετών και άνω, δεν συνιστάται η έναρξη θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης σε παιδιά ηλικίας 0 έως < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Forxiga μπορεί να ληφθεί από το στόμα μια φορά ημερησίως με ή χωρίς συνοδεία γεύματος οποιαδήποτε ώρα της ημέρας. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεφρική δυσλειτουργία

Η γλυκαιμική αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και η αποτελεσματικότητα μειώνεται σε ασθενείς που έχουν μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία και είναι πιθανώς απύσχα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε άτομα με μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min), υψηλότερο ποσοστό των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη είχαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, που συνίσταντο σε αύξηση της κρεατινίνης, του φωσφόρου, της παραθυρεοειδικής ορμόνης (PTH) καθώς και υπόταση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη του Forxiga σε ασθενείς με GFR < 60 ml/min και πρέπει να διακόπτεται σε GFR που παραμένει σταθερά κάτω από 45 ml/min. Το Forxiga δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD).

Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται ως ακολούθως:

- Πριν την έναρξη της δαπαγλιφλοζίνης και τουλάχιστον ετησίως στη συνέχεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).
- Πριν την έναρξη συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να μειώσουν τη νεφρική λειτουργία και στη συνέχεια σε περιοδική βάση.
- Σε περίπτωση νεφρικής λειτουργίας με GFR < 60 ml/min, τουλάχιστον 2 έως 4 φορές ετησίως.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η εμπειρία από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη. Η έκθεση στη δαπαγλιφλοζίνη αυξάνεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Χρήση σε ασθενείς με κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, υπότασης και/ή διαταραχών της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών

Λόγω του μηχανισμού δράσης, η δαπαγλιφλοζίνη αυξάνει τη διούρηση, που σχετίζεται με μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε παράγραφο 5.1), η οποία μπορεί να είναι εντονότερη σε ασθενείς με πολύ υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος.

Η χρήση της δαπαγλιφλοζίνης δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης (βλέπε παράγραφο 4.5) ή έχουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο, π.χ. λόγω οξείας νόσου (όπως νόσου του γαστρεντερικού συστήματος).

Προσοχή πρέπει να ασκείται σε ασθενείς για τους οποίους επαγόμενη από τη δαπαγλιφλοζίνη μείωση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να αποτελέσει κίνδυνο, όπως ασθενείς με διαγνωσμένη νόσο του καρδιαγγειακού, ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή με ιστορικό υπότασης ή ηλικιωμένοι ασθενείς.

Για τους ασθενείς, που λαμβάνουν δαπαγλιφλοζίνη, σε περίπτωση παρεμπιπτούσων παθήσεων που μπορεί να επιφέρουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης όγκου (π.χ. φυσική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβανομένου του αιματοκρίτη) και των ηλεκτρολυτών. Συνιστάται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο μέχρι να διορθωθεί η μείωση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Διαβητική κετοξέωση

Οι αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ). Στους ασθενείς που μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ΔΚΟ περιλαμβάνονται ασθενείς με μειωμένη εφεδρεία της λειτουργίας των β-κυττάρων (π.χ. ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλά επίπεδα του C-πεπτιδίου ή ενήλικες με λανθάνων αυτοάνοσο διαβήτη (LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς με καταστάσεις που οδηγούν σε περιορισμένη λήψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης μειώνονται και ασθενείς με αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη εξαιτίας οξείας ιατρικής πάθησης, χειρουργικής επέμβασης ή κατάχρησης αλκοόλ.

Ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να εξεταστεί σε περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως ναυτίας, εμέτου, ανορεξίας, κοιλιακού άλγους, υπερβολικής δίψας, δυσκολίας στην αναπνοή, σύγχυσης, ασυνήθιστης κόπωσης ή υπνηλίας. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν για κετοξέωση αμέσως σε περίπτωση εκδήλωσης αυτών των συμπτωμάτων, ανεξάρτητα από τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Πριν από την έναρξη της δαπαγλιφλοζίνης, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να προδιαθέτουν για κετοξέωση.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές ιατρικές παθήσεις. Και στις δύο περιπτώσεις, μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη όταν η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Σπάνιες περιπτώσεις ΔΚΟ, περιλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς SGLT2, περιλαμβανομένης της δαπαγλιφλοζίνης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η κλινική εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη με μόνο μετρίως αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω από 14 mmol/l (250 mg/dl).

Σε ασθενείς, στους οποίους υπάρχει υποψία ή έχει διαγνωστεί ΔΚΟ, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Η επανέναρξη της θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη ΔΚΟ ενόσω λάμβαναν θεραπεία με αναστολέα SGLT2 δεν συνιστάται, εκτός εάν κάποιος άλλος σαφής προδιαθεσικός παράγοντας ταυτοποιηθεί και επιλυθεί.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Σε μελέτες του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 με δαπαγλιφλοζίνη, ΔΚΟ αναφέρθηκε με συχνή συχνότητα. Η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 1.

Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά νεκρωτικής περιτονίτιδας του περινέου (γνωστής και ως γάγγραινα του Fournier) μετά την κυκλοφορία στην αγορά, σε γυναίκες και άνδρες ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς SGLT2. Πρόκειται για σπάνιο, αλλά σοβαρό και δυνητικά απειλητικό για τη ζωή συμβάν που χρήζει επείγουσας χειρουργικής επέμβασης και θεραπείας με αντιβιοτικά.

Συνιστάται στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια, εάν παρουσιάσουν συμπτώματα άλγους, ευαισθησίας, ερυθρήματος ή οιδήματος στην περιοχή των γεννητικών οργάνων ή του περινέου σε συνδυασμό με πυρετό ή κακουχία. Να έχετε υπόψη σας ότι ενδέχεται να παρουσιαστεί λοίμωξη του ουρογεννητικού συστήματος ή απόστημα του περινέου πριν από τη νεκρωτική περιτονίτιδα. Εάν υπάρχει υπόνοια γάγγραινας του Fournier, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του Forxiga και να προγραμματιστεί άμεση θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων αντιβιοτικών και χειρουργικού καθαρισμού).

Ουρολοιμώξεις

Σε μια ενοποιημένη ανάλυση διάρκειας έως και 24 εβδομάδων αναφέρθηκαν ουρολοιμώξεις συχνότερα για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8). Η εμφάνιση πυελονεφρίτιδας δεν ήταν συχνή και εκδηλώθηκε σε συχνότητα παρόμοια με του μάρτυρα. Η απέκκριση γλυκόζης στα ούρα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ουρολοίμωξης. Ως εκ τούτου πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της δαπαγλιφλοζίνης κατά την αντιμετώπιση της πυελονεφρίτιδας ή της σηψαιμίας από μολυσμένα ούρα.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και/ή να λαμβάνουν αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, που μπορεί να προκαλέσουν μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας, όπως αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA-I) και αποκλειστές των υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτασίνης II (ARB). Για τους ηλικιωμένους ασθενείς ισχύουν οι ίδιες συστάσεις για τη νεφρική λειτουργία όπως και για όλους τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1).

Στα άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών, υψηλότερο ποσοστό ατόμων, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη, εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη νεφρική λειτουργία ήταν αυξήσεις των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό, η πλειοψηφία των οποίων ήταν παροδικές και αναστρέψιμες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου και είναι πιθανότερο να λαμβάνουν θεραπεία διουρητικών. Σε άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών, υψηλότερο ποσοστό των ατόμων, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη, εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με μείωση του ενδαγγειακού όγκου (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω είναι περιορισμένη. Δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη στον πληθυσμό αυτό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II κατά NYHA είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές μελέτες με τη δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA.

Χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν πιογλιταζόνη

Ενώ δεν είναι πιθανή η αιτιολογική σχέση μεταξύ της δαπαγλιφλοζίνης και του καρκίνου της ουροδόχου κύστης (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.3), ως προληπτικό μέτρο, η δαπαγλιφλοζίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς, που λαμβάνουν ταυτόχρονα πιογλιταζόνη. Τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα για την πιογλιταζόνη υποδεικνύουν κάποιο μικρό αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε διαβητικούς ασθενείς, που λαμβάνουν πιογλιταζόνη.

Αυξημένα επίπεδα του αιματοκρίτη

Παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη με αγωγή δαπαγλιφλοζίνης (βλέπε παράγραφο 4.8), επομένως απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ήδη αυξημένα επίπεδα του αιματοκρίτη.

Ακρωτηριασμοί κάτω άκρου

Μία αύξηση στα περιστατικά ακρωτηριασμών του κάτω άκρου (κυρίως των δακτύλων) έχει παρατηρηθεί σε εν εξελίξει μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με έναν άλλον SGLT2 αναστολέα. Είναι άγνωστο εάν αυτό αποτελεί μία επίδραση της κατηγορίας φαρμάκων. Όπως με όλους τους διαβητικούς ασθενείς είναι σημαντικό να συμβουλευόμαστε οι ασθενείς για μία προληπτική ρουτίνα φροντίδας των ποδιών.

Εργαστηριακές εξετάσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης, οι ασθενείς που λαμβάνουν Forxiga θα είναι θετικοί στην ανίχνευση γλυκόζης ούρων.

Λακτόζη

Τα δισκία περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης - γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Διουρητικά

Η δαπαγλιφλοζίνη μπορεί να αυξήσει τη διουρητική δράση των θειαζιδικών διουρητικών και των διουρητικών της αγκύλης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης και υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ινσουλίνη και εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονουλουρίες, προκαλούν υπογλυκαιμία. Ως εκ τούτου, μπορεί να απαιτείται χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή ενός εκκριταγωγού ινσουλίνης, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η δαπαγλιφλοζίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω γλυκουρονικής σύζευξης διαμεσολαβούμενης από την ουριδινο-5'-διφωφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση 1A9 (UGT1A9).

Σε *in vitro* μελέτες, η δαπαγλιφλοζίνη δεν έδρασε ούτε ως αναστολέας των κυτοχρωμάτων P450 (CYP1) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ούτε ως επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4. Κατά συνέπεια, η δαπαγλιφλοζίνη δεν αναμένεται να μεταβάλλει τη μεταβολική κάθαρση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη δαπαγλιφλοζίνη

Από μελέτες αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας κυρίως σχεδιασμό εφάπαξ χορήγησης, προτείνεται ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της δαπαγλιφλοζίνης δεν τροποποιούνται από τη μετορφίνη, την πιογλιταζόνη, τη σιταγλιπτίνη, τη γλιμεπιρίδη, την βογλιμπόζη, την υδροχλωροθειαζίδη, τη βουμετανίδη, τη βαλσαρτάνη, ή τη σιμβαστατίνη.

Μετά τη συγχορήγηση της δαπαγλιφλοζίνης με ριφαμπικίνη (επαγωγέα διαφόρων ενεργών μεταφορέων και ενζύμων που μεταβολίζουν φάρμακα), παρατηρήθηκε μείωση κατά 22% της συστηματικής έκθεσης στη δαπαγλιφλοζίνη (AUC), ωστόσο χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση στην απέκκριση γλυκόζης ούρων 24ώρου. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση με άλλους επαγωγείς (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη).

Μετά από συγχορήγηση της δαπαγλιφλοζίνης με μεφαιναμικό οξύ (αναστολέα της UGT1A9), παρατηρήθηκε αύξηση κατά 55% στη συστηματική έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης, αλλά χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση στην απέκκριση της γλυκόζης ούρων 24ώρου. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης.

Επιδράσεις της δαπαγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας κυρίως σχεδιασμό εφάπαξ δόσης, η δαπαγλιφλοζίνη δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της μετορμίνης, της πιογλιταζόνης, της σιταγλιπτίνης, της γλιμεπιρίδης, της υδροχλωροθειαζίδης, της βουμετανίδης, της βαλσαρτάνης, της διγοξίνης (υπόστρωμα της P-gp) ή της βαρφαρίνης (S-βαρφαρίνη, υπόστρωμα του CYP2C9), ή τις αντιπηκτικές επιδράσεις της βαρφαρίνης, όπως αξιολογήθηκε από το διεθνές ομαλοποιημένο πηλίκιο (INR). Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 20 mg δαπαγλιφλοζίνης και σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) αύξησε την AUC της σιμβαστατίνης κατά 19% και την AUC του οξέος σιμβαστατίνης κατά 31%. Η αύξηση των εκθέσεων της σιμβαστατίνης και του οξέος σιμβαστατίνης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Παρεμβολή με τη δοκιμασία 1,5 ανυδρογλυκοσιτόλης (1,5-AG)

Η παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου με τη δοκιμασία 1,5-AG δεν συνιστάται γιατί οι μετρήσεις του 1,5-AG δεν είναι αξιόπιστες για την αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που παίρνουν αναστολείς SGLT2. Συνιστάται να χρησιμοποιείτε εναλλακτικές μεθόδους για να παρακολουθείτε τον γλυκαιμικό έλεγχο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δαπαγλιφλοζίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε αρουραίους κατέδειξαν τοξικότητα στους αναπτυσσόμενους νεφρούς κατά τη χρονική περίοδο που αντιστοιχεί στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της ανθρώπινης κύησης (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση της δαπαγλιφλοζίνης κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης.

Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δαπαγλιφλοζίνη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα κατέδειξαν απέκκριση της δαπαγλιφλοζίνης/μεταβολιτών στο γάλα, καθώς και φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογνά (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Σε άρρενες και θήλειες επίμυες, δεν καταδείχθηκε επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στη γονιμότητα σε οποιαδήποτε μελετώμενη δόση.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Forxiga δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, όταν η δαπαγλιφλοζίνη συγχωρηγείται με σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Σε μια προκαθορισμένη ενοποιημένη ανάλυση 13 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, 2.360 άτομα έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και 2.295 έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν υπογλυκαιμία, που εξαρτάτο από το είδος της βασικής θεραπείας, που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη. Η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων υπογλυκαιμίας ήσσονος βαρύτητας ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, περιλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου, και εξαιρουμένων των μελετών με συμπληρωματική θεραπεία με σουλφονουλουρία (SU) και συμπληρωματική θεραπεία με ινσουλίνη. Οι συνδυαστικές θεραπείες με σουλφονουλουρία και επιπρόσθετη ινσουλίνη είχαν υψηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμίας (βλέπε Υπογλυκαιμία παρακάτω).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταυτοποιηθεί σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, καθώς και από την εποπτεία μετά την κυκλοφορία. Καμία εξ' αυτών δεν διαπιστώθηκε ότι ήταν δόσοεξαρτώμενη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ακολούθως κατατάσσονται ως προς τη συχνότητα εμφάνισης και την κατηγορία οργανικού συστήματος (ΚΟΣ). Η κατηγορία συχνότητας εμφάνισης ορίζεται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες^α και εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές [*]	Όχι συχνές ^{**}	Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Αιδοιοκολίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων ^{*,β,γ} Ουρολοίμωξη [*] ,β,δ	Μυκητίαση ^{**}		Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier) ^θ
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία (όταν χρησιμοποιείται με SU ή ινσουλίνη) ^β		Μείωση του ενδαγγειακού όγκου ^{β,ε} Δίψα ^{**}	Διαβητική κετοξέωση ^θ	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη			
Διαταραχές του γαστρεντερικού			Δυσκοιλιότητα ^{**} Ξηροστομία ^{**}		
Διαταραχές του δέρματος και του		Εξάνθημα ^ι			

υποδόριου ιστού					
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οσφυαλγία*			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία Πολυουρία* ^{στ}	Νυκτουρία** Νεφρική δυσλειτουργία **,β		
Διαταραχές του αναπαραγωγικ ού συστήματος και του μαστού			Κνησμός του κόλπου και του αιδοίου** Κνησμός γεννητικών οργάνων**		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένος αιματοκρίτης ^ζ Μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης ^β Δυσλιπιδαιμία ^η	Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα** ^β Αυξημένα επίπεδα ουρίας αίματος** Μειωμένο σωματικό βάρος**		

*Ο πίνακας παρουσιάζει δεδομένα για μια περίοδο διάρκειας έως και 24-εβδομάδων (βραχείας διάρκειας) ανεξαρτήτως θεραπείας διάσωσης για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου.

^βΒλέπε αντίστοιχη υποπαράγραφο παρακάτω για επιπρόσθετες πληροφορίες.

^γΟ όρος αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων περιλαμβάνει π.χ., τους προκαθορισμένους προτιμώμενους όρους: αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη, κολπική λοίμωξη, βαλανίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων, αιδοιοκολπική καντιντίαση, αιδοιοκολπίτιδα, καντιντιασική βαλανίτιδα, καντιντίαση γεννητικών οργάνων, λοίμωξη ανδρικών γεννητικών οργάνων, λοίμωξη του πέους, αιδοίτιδα, βακτηριακή κολπίτιδα, απόστημα του αιδοίου.

^δΟ όρος ουρολοίμωξη περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους, που παρατίθενται κατά σειρά αναφερόμενης συχνότητας: ουρολοίμωξη, κυστίτιδα, ουρολοίμωξη από κολοβακτηρίδιο, λοίμωξη του ουροποιογεννητικού συστήματος, πυελονεφρίτιδα, φλεγμονή του κυστικού τριγώνου, ουρηθρίτιδα, λοίμωξη του νεφρού και προστατίτιδα.

^εΟ όρος μειωμένος ενδαγγειακός όγκος περιλαμβάνει, π.χ., τους προκαθορισμένους προτιμώμενους όρους: αφυδάτωση, υποογκαιμία, υπόταση.

^σΟ όρος πολυουρία περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: πολλακιουρία, πολυουρία, αυξημένη αποβολή ούρων.

^ζΟι μέσες μεταβολές του αιματοκρίτη από την αρχική τιμή ήταν 2,30% για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι -0,33% για το εικονικό φάρμακο. Τιμές αιματοκρίτη >55% αναφέρθηκαν σε 1,3% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι 0,4% των ατόμων υπό εικονικό φάρμακο.

^ηΗ μέση ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ήταν: ολική χοληστερόλη 2,5% έναντι 0,0%, χοληστερόλη HDL 6,0% έναντι 2,7%, χοληστερόλη LDL 2,9% έναντι -1,0%, τριγλυκερίδια -2,7% έναντι -0,7%.

^θΒλέπε ενότητα 4.4

^ιΗ ανεπιθύμητη ενέργεια ταυτοποιήθηκε μέσω παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία. Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους, που καταγράφηκαν κατά σειρά συχνότητας σε κλινικές μελέτες: εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κνησμώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες, εξάνθημα φυσαλλιδώδες και εξάνθημα ερυθματώδες. Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με δραστικό και εικονικό φάρμακο (δαπαγλιφλοζίνη, N = 5.936, όλοι οι έλεγχοι, N = 3.403), η συχνότητα εξανθήματος ήταν παρόμοια για τη δαπαγλιφλοζίνη (1,4%) και για όλους τους έλεγχους (1,4%), αντίστοιχα.

*Αναφέρθηκαν σε $\geq 2\%$ των ατόμων και $\geq 1\%$ περισσότερους και σε τουλάχιστον 3 περισσότερα άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

**Αναφέρθηκαν από τον ερευνητή ως δυνητικά σχετιζόμενα, πιθανόν σχετιζόμενα ή σχετιζόμενα με τη θεραπεία της μελέτης και αναφερόμενα σε $\geq 0,2\%$ των ατόμων και κατά $\geq 0,1\%$ περισσότερους και σε τουλάχιστον 3 περισσότερα άτομα, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κλινικές μελέτες σε σακχαρώδη διαβήτη 2

Υπογλυκαιμία

Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας ήταν σχετιζόμενη με τον τύπο της βασικής θεραπείας που χορηγήθηκε σε κάθε μελέτη.

Για τις μελέτες της δαπαγλιφλοζίνης χορηγούμενης ως μονοθεραπεία, ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη ή ως επιπρόσθετη θεραπεία στη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη), η συχνότητα των ήσσονων υπογλυκαιμικών επεισοδίων υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια ($< 5\%$) μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, περιλαμβανομένης εκείνης του εικονικού φαρμάκου για διάστημα έως και 102 εβδομάδων θεραπείας. Σε όλες τις μελέτες τα μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια ήταν όχι συχνά και συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο. Μελέτες με επιπρόσθετη θεραπεία σουλφονουλουρίας και επιπρόσθετη θεραπεία ινσουλίνης είχαν υψηλά ποσοστά υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε μια μελέτη επιπρόσθετης θεραπείας στη γλιμεπιρίδη, στις Εβδομάδες 24 και 48, αναφέρθηκαν ήσσονα επεισόδια υπογλυκαιμίας συχνότερα στην ομάδα, που έλαβε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και γλιμεπιρίδη (6,0% και 7,9%, αντίστοιχα), σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου και γλιμεπιρίδης (2,1% και 2,1%, αντίστοιχα).

Σε μια μελέτη επιπρόσθετης θεραπείας στην ινσουλίνη, αναφέρθηκαν μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια στο 0,5% και 1,0% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και ινσουλίνη τις Εβδομάδες 24 και 104, αντίστοιχα, και στο 0,5% των ατόμων στην ομάδα που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη τις Εβδομάδες 24 και 104. Τις Εβδομάδες 24 και 104 αναφέρθηκαν ήσσονα επεισόδια υπογλυκαιμίας, αντίστοιχα, στο 40,3% και 53,1% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και ινσουλίνη και στο 34,0% και 41,6% των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη.

Σε μια μελέτη επιπρόσθετης θεραπείας στη μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία, διαστήματος έως 24 εβδομάδων, δεν αναφέρθηκαν μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Ήσσονα υπογλυκαιμικά επεισόδια αναφέρθηκαν σε 12,8% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μαζί με μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία και σε 3,7% των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία.

Μείωση του ενδαγγειακού όγκου

Αντιδράσεις που σχετίζονται με μείωση του ενδαγγειακού όγκου (περιλαμβανομένων, αναφορών αφυδάτωσης, υποογκαιμίας ή υπότασης) αναφέρθηκαν στο 1,1% και 0,7% των ατόμων, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Σοβαρές αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε $< 0,2\%$ των ατόμων, με ισορροπημένη κατανομή μεταξύ της δαπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων

Αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων αναφέρθηκαν στο 5,5% και 0,6% των ατόμων, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιες έως μέτριας έντασης και τα άτομα ανταποκρίθηκαν σε έναν αρχικό κύκλο συμβατικής θεραπείας, ενώ σπάνια οδήγησαν σε απόσυρση. Οι λοιμώξεις αυτές ήταν συχνότερες στις γυναίκες (8,4% και 1,2% για τη δαπαγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα) και τα άτομα με προηγούμενο ιστορικό ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν υποτροπιάζουσα λοίμωξη.

Ουρολοιμώξεις

Αναφέρθηκαν ουρολοιμώξεις συχνότερα για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (4,7% έναντι 3,5%, αντίστοιχα, βλέπε παράγραφο 4.4). Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιες έως μέτριας έντασης και τα άτομα ανταποκρίθηκαν σε αρχικό κύκλο συμβατικής θεραπείας, ενώ σπάνια οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη. Οι λοιμώξεις αυτές ήταν συχνότερες στις γυναίκες και τα άτομα με προηγούμενο ιστορικό ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν υποτροπιάζουσα λοίμωξη.

Αυξημένη κρεατινίνη

Οι σχετικές με την αυξημένη κρεατινίνη ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ομαδοποιημένες (π.χ. μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος και μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης). Αυτή η ομαδοποίηση των αντιδράσεων αναφέρθηκε σε 3,2% και 1,8% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία (αρχική τιμή eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m²) η ομαδοποίηση αυτή των αντιδράσεων αναφέρθηκε σε 1,3% και 0,8% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν συχνότερες σε ασθενείς με αρχική τιμή eGFR \geq 30 και $<$ 60 ml/min/1,73m² (18,5% δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι 9,3% εικονικό φάρμακο).

Η περαιτέρω αξιολόγηση ασθενών που είχαν σχετικές με τους νεφρούς ανεπιθύμητες ενέργειες έδειξε ότι οι περισσότεροι είχαν μεταβολές κρεατινίνης ορού \leq 0,5 mg/dl από την αρχική τιμή. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης ήταν γενικά παροδικές κατά τη διάρκεια της συνεχούς θεραπείας ή αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Παραθυρεοειδική ορμόνη (PTH)

Παρατηρήθηκαν μικρές αυξήσεις των επιπέδων PTH στον ορό, όπου οι αυξήσεις ήταν μεγαλύτερες σε άτομα με υψηλές αρχικές συγκεντρώσεις. Οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή με ήπιου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία δεν έδειξαν οστική απώλεια σε περίοδο αγωγής δύο ετών.

Κακοήθειες

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, το συνολικό ποσοστό των ατόμων με κακοήθειες ή μη προσδιορισθέντες όγκους ήταν παρόμοιο μεταξύ εκείνων που έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη (1,50%) και εικονικό φάρμακο/παράγοντα σύγκρισης (1,50%) και δεν υπήρξε σήμα καρκινογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης στα δεδομένα μελετών σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Κατά την αξιολόγηση των περιστατικών εμφάνισης όγκων στα διαφορετικά οργανικά συστήματα, ο σχετικός κίνδυνος που σχετίστηκε με τη δαπαγλιφλοζίνη ήταν υψηλότερος του 1 για ορισμένους όγκους (ουροδόχου κύστης, προστάτη, μαστού) και χαμηλότερος του 1 για άλλους (π.χ. αίματος και λεμφικού, ωοθηκών, ουροφόρων οδών), χωρίς να συνεπάγεται συνολικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης όγκου συσχετιζόμενου με τη δαπαγλιφλοζίνη. Ο αυξημένος/μειωμένος κίνδυνος δεν ήταν στατιστικά σημαντικός για κανένα από τα οργανικά συστήματα. Λαμβάνοντας υπόψη την απουσία ευρημάτων σχετικών με όγκους σε μη κλινικές μελέτες καθώς και τη βραχεία χρονική καθυστέρηση μεταξύ της πρώτης έκθεσης στο φάρμακο και της διάγνωσης του όγκου, δεν θεωρείται πιθανή η αιτιολογική σχέση. Δεδομένου ότι η αριθμητική ανισορροπία των καρκίνων του μαστού, της ουροδόχου κύστης και του προστάτη πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά, θα διερευνηθεί περαιτέρω σε μελέτες μετά την κυκλοφορία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας \geq 65 ετών)

Σε άτομα ηλικίας \geq 65 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια αναφέρθηκαν σε 7,7% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και 3,8% των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.4). Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια, που σχετιζόταν με τη νεφρική λειτουργία, ήταν αυξημένη κρεατινίνη στον ορό. Η πλειοψηφία αυτών των αντιδράσεων ήταν παροδικές και αναστρέψιμες. Σε άτομα ηλικίας \geq 65 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανεπιθύμητες ενέργειες μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, που συνήθως αναφέρονταν ως υπόταση, αναφέρθηκαν σε 1,7% και

0,8% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν εμφάνισε οποιαδήποτε τοξικότητα σε υγιή άτομα κατά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσεων έως και 500 mg (50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση). Τα άτομα αυτά είχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα γλυκόζης στα ούρα για μια δοσοεξαρτώμενη χρονική περίοδο (τουλάχιστον 5 ημέρες για τη δόση των 500 mg), χωρίς καμία αναφορά αφυδάτωσης, υπότασης ή ηλεκτρολυτικών διαταραχών και χωρίς καμία κλινικά σημαντική επίδραση στο διάστημα QTc. Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια με το εικονικό φάρμακο. Σε κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν δόσεις έως και 100 mg μια φορά ημερησίως (10 φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση) για 2 εβδομάδες σε υγιή άτομα και άτομα με διαβήτη τύπου 2, η επίπτωση υπογλυκαιμίας ήταν ελαφρά υψηλότερη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και δεν ήταν δοσοεξαρτώμενη. Τα ποσοστά ανεπιθύμητων συμβάντων, περιλαμβανομένων αφυδάτωσης ή υπότασης, ήταν παρόμοια με το εικονικό φάρμακο, και δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές δοσοεξαρτώμενες μεταβολές των εργαστηριακών παραμέτρων, περιλαμβανομένων των επιπέδων ηλεκτρολυτών στον ορό και των βιολογικών δεικτών της νεφρικής λειτουργίας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία, βάσει της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η απομάκρυνση της δαπαγλιφλοζίνης μέσω αιμοκάθαρσης δεν έχει μελετηθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το διαβήτη, Αναστολείς συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2), κωδικός ATC: A10BK01

Μηχανισμός δράσης

Η δαπαγλιφλοζίνη είναι ένας πολύ ισχυρός (K_i: 0,55 nM), εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας SGLT2.

Ο SGLT2 εκφράζεται εκλεκτικά στους νεφρούς, χωρίς να ανιχνεύεται έκφραση σε περισσότερους από 70 άλλους ιστούς περιλαμβανομένων ήπατος, σκελετικών μυών, λιπώδους ιστού, μαστού, ουροδόχου κύστης και εγκεφάλου. Ο SGLT2 είναι ο κύριος μεταφορέας, που ευθύνεται για την επαναρρόφηση της γλυκόζης από το πειραματικό διήθημα στη συστηματική κυκλοφορία. Παρά την παρουσία υπεργλυκαιμίας στο διαβήτη τύπου 2, η επαναρρόφηση της διηθούμενης γλυκόζης συνεχίζεται. Η δαπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τόσο τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας όσο και της μεταγευματικής γλυκόζης, μειώνοντας τη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης, που επιφέρει απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα. Αυτή η απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρική επίδραση) παρατηρείται μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης, συνεχίζεται κατά τη διάρκεια του 24ωρου δοσολογικού μεσοδιαστήματος και διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η ποσότητα της γλυκόζης, που απομακρύνεται από τους νεφρούς μέσω του ανωτέρω μηχανισμού, εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και το ρυθμό πειραματικής διήθησης. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν μειώνει τη φυσιολογική ενδογενή παραγωγή γλυκόζης ως απόκριση στην υπογλυκαιμία. Η δαπαγλιφλοζίνη δρα ανεξάρτητα από την έκκριση και τη δράση της ινσουλίνης.

Παρατηρήθηκε βελτίωση στο μοντέλο ομοιότητας για την εκτίμηση της λειτουργίας των β-κυττάρων (HOMA beta-cell) σε κλινικές μελέτες με το Forxiga.

Η επαγόμενη από τη δαπαγλιφλοζίνη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρία) συσχετίζεται με θερμιδική απώλεια και μείωση του βάρους. Η αναστολή της συμμεταφοράς γλυκόζης και νατρίου από τη δαπαγλιφλοζίνη συσχετίζεται επίσης με ήπια διούρηση και παροδική νατριούρηση.

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει άλλους μεταφορείς της γλυκόζης σημαντικούς για τη μεταφορά της στους περιφερικούς ιστούς και εμφανίζει > 1.400 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τον SGLT2 έναντι του SGLT1, το βασικό μεταφορέα στον εντερικό βλεννογόνο που ευθύνεται για την απορρόφηση της γλυκόζης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αυξήσεις στην απεκκρινόμενη ποσότητα γλυκόζης στα ούρα παρατηρήθηκαν σε υγιή άτομα και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μετά τη χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης. Κατά προσέγγιση 70 g γλυκόζης απεκκρίνονταν ημερησίως στα ούρα (αντιστοιχούν σε 280 kcal/ημέρα) με δόση 10 mg/ημέρα δαπαγλιφλοζίνης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για 12 εβδομάδες. Ενδείξεις συνεχούς απέκκρισης γλυκόζης παρατηρήθηκαν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στους οποίους χορηγήθηκε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg/ημέρα για έως και 2 έτη.

Αυτό το πρότυπο απέκκρισης γλυκόζης στα ούρα με τη δαπαγλιφλοζίνη οδηγεί επίσης σε οσμωτική διούρηση και αυξήσεις στον όγκο των ούρων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι αυξήσεις στον όγκο των ούρων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg, συνεχίστηκαν μέχρι τις 12 εβδομάδες και ανήλθαν κατά προσέγγιση σε 375 ml/ημέρα. Η αύξηση του όγκου των ούρων συσχετίστηκε με μικρή και παροδική αύξηση της απέκκρισης νατρίου στα ούρα, η οποία δεν συσχετίστηκε με μεταβολές στις συγκεντρώσεις νατρίου στον ορό.

Η απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα αυξήθηκε επίσης παροδικά (για 3-7 ημέρες) και συνοδεύτηκε από συνεχή μείωση των συγκεντρώσεων ουρικού οξέος στον ορό. Στις 24 εβδομάδες, οι μειώσεις στις συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στον ορό κυμάνθηκαν από -48,3 έως -18,3 micromoles/l (-0,87 έως -0,33 mg/dl).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Πραγματοποιήθηκαν δεκατέσσερις διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με 7.056 άτομα με διαβήτη τύπου 2 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Forxiga. 4.737 άτομα σε αυτές τις μελέτες υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη. Δώδεκα μελέτες είχαν διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδες, 8 με μακροχρόνιες περιόδους επέκτασης που κυμαίνονταν από 24 έως 80 εβδομάδες (με συνολική διάρκεια των μελετών έως και 104 εβδομάδες), μια μελέτη είχε περίοδο θεραπείας 28-εβδομάδων και μια μελέτη είχε διάρκεια 52 εβδομάδων με μακροχρόνιες περιόδους επέκτασης 52 και 104 εβδομάδων (συνολική διάρκεια της μελέτης 208 εβδομάδες). Η μέση διάρκεια του διαβήτη κυμαινόταν από 1,4 έως 16,9 έτη. Το πενήντα τοις εκατό (50%) των ασθενών είχαν ήπια νεφρική δυσλειτουργία και το 11% είχαν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το πενήντα ένα τοις εκατό (51%) των ατόμων ήταν άνδρες, το 84% ήταν Λευκοί, το 8% ήταν Ασιάτες, το 4% ήταν Μαύροι και το 4% ανήκαν σε άλλες φυλετικές ομάδες. Το ογδόντα ένα τοις εκατό (81%) των ατόμων είχαν δείκτη μάζας σώματος (BMI) ≥ 27 . Περαιτέρω, δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση.

Γλυκαιμικός έλεγχος

Μονοθεραπεία

Πραγματοποιήθηκε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24-εβδομάδων (με επιπλέον περίοδο επέκτασης) για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μονοθεραπείας με Forxiga σε άτομα με ανεπαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η ημερήσια αγωγή με δαπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές ($p < 0,0001$) μειώσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 2).

Στην περίοδο της επέκτασης, οι μειώσεις της HbA1c διατηρήθηκαν μέχρι και την Εβδομάδα 102 (-0,61%, και -0,17% προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα).

Πίνακας 2. Αποτελέσματα την Εβδομάδα 24 (LOCF^a) μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης της δαπαγλιφλοζίνης ως μονοθεραπεία

	Μονοθεραπεία	
	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Έναρξη (μέση τιμή)	8,01	7,79
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-0,89	-0,23
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Άτομα (%) που πέτυχαν:		
HbA1c < 7%		
Προσαρμοσμένο για την έναρξη	50,8 ^δ	31,6
Σωματικό βάρος (kg)		
Έναρξη (μέση τιμή)	94,13	88,77
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-3,16	-2,19
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-0,97 (-2,20, 0,25)	

^aLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (πριν τη θεραπεία διάσωσης για τα άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία διάσωσης)

^bΌλα τα τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση της διπλά-τυφλής αγωγής της μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

*p-τιμή < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου

^δΔεν αξιολογήθηκε για στατιστική σημαντικότητα ως αποτέλεσμα της διαδικασίας διαδοχικών δοκιμασιών για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία

Θεραπεία προσθήκης συνδυασμού

Σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη κατάδειξης μη κατωτερότητας διάρκειας 52-εβδομάδων (με περιόδους επέκτασης 52- και 104-εβδομάδων), το Forxiga αξιολογήθηκε ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μεφορμίνη συγκριτικά με μια σουλφονουλουρία (γλιπιζίδη) ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μεφορμίνη σε άτομα με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c > 6,5% και ≤ 10%). Τα αποτελέσματα έδειξαν παρόμοια μέση μείωση της HbA1c από την έναρξη μέχρι την Εβδομάδα 52, συγκριτικά με τη γλιπιζίδη, καταδεικνύοντας επομένως μη κατωτερότητα (Πίνακας 3). Την Εβδομάδα 104 η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της HbA1c από την αρχική τιμή ήταν -0,32% για τη δαπαγλιφλοζίνη και -0,14% για τη γλιπιζίδη. Την Εβδομάδα 208, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της HbA1c από την έναρξη ήταν -0,10% για τη δαπαγλιφλοζίνη και 0,20% για τη γλιπιζίδη. Στις 52, 104 και 208 εβδομάδες, ένα σημαντικό χαμηλότερο ποσοστό ατόμων στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης (3,5%, 4,3% και 5,0% αντίστοιχα) εμφάνισαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε γλιπιζίδη (40,8%, 47,0% και 50,0% αντίστοιχα). Το ποσοστό των ατόμων που παρέμειναν στη μελέτη την Εβδομάδα 104 και την Εβδομάδα 208 ήταν 56,2% και 39,7% για την ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και 50,0% και 34,6% για την ομάδα της γλιπιζίδης.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα την Εβδομάδα 52 (LOCF^a) σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη σύγκρισης της δαπαγλιφλοζίνης με γλιπιζίδη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη

Παράμετρος	Δαπαγλιφλοζίνη + μετφορμίνη	Γλιπιζίδη + μετφορμίνη
N ^β	400	401
HbA1c (%)		
Έναρξη (μέση τιμή)	7,69	7,74
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-0,52	-0,52
Διαφορά από το συνδυασμό γλιπιζίδη + μετφορμίνη ^γ (95% ΔΕ)	0,00 ^δ (-0,11, 0,11)	
Σωματικό βάρος (kg)		
Έναρξη (μέση τιμή)	88,44	87,60
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-3,22	1,44
Διαφορά από το συνδυασμό γλιπιζίδη + μετφορμίνη ^γ (95% ΔΕ)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^aLOCF: Αρχή μεταφοράς της τελευταίας παρατήρησης

^βΤυχαιοποιημένα και άτομα που έλαβαν θεραπεία με μέτρηση αποτελεσματικότητας στην έναρξη και τουλάχιστον μια μέτρηση αποτελεσματικότητας μετά την έναρξη

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

^δΜη κατώτερη του συνδυασμού γλιπιζίδης + μετφορμίνης

* p-τιμή < 0,0001

Η δαπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, γλιμεπιρίδη, μετφορμίνη και μία σουλφονυλουρία, σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) ή ινσουλίνη επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c στις 24 εβδομάδες συγκριτικά με τα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$, Πίνακες 4, 5 και 6).

Οι μειώσεις της HbA1c, που παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 24, διατηρήθηκαν στις μελέτες επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού (γλιμεπιρίδη και ινσουλίνη) με δεδομένα 48-εβδομάδων (γλιμεπιρίδη) και δεδομένα έως και 104-εβδομάδων (ινσουλίνη). Την Εβδομάδα 48, όταν προστέθηκε στη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη), η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο ήταν -0,30% και 0,38%, αντίστοιχα. Για τη μελέτη επιπρόσθετης θεραπείας στη μετφορμίνη, οι μειώσεις της HbA1c διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 102 (-0,78% και 0,02% προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη για τα 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα). Την Εβδομάδα 104 για την ινσουλίνη (με ή χωρίς από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα), οι μειώσεις της HbA1c ήταν -0,71% και -0,06% προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή για την δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τις Εβδομάδες 48 και 104, η δόση της ινσουλίνης παρέμεινε σταθερή σε σύγκριση με την αρχική τιμή στα άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg σε μέση δόση 76 IU/ημέρα. Στην ομάδα εικονικού φαρμάκου υπήρξε μέση αύξηση 10,5 IU/ημέρα και 18,3 IU/ημέρα από την αρχική τιμή (μέση δόση 84 και 92 IU/ημέρα) τις Εβδομάδες 48 και 104, αντίστοιχα. Το ποσοστό των ασθενών που παρέμειναν στη μελέτη την Εβδομάδα 104 ήταν 72,4% για την ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και 54,8% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 24-εβδομάδων (LOCF^a) της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη)

	Επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού			
	Μετφορμίνη ¹		Αναστολέας DPP-4 (σιταγλιπτίνη ²) ± Μετφορμίνη ¹	
	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Εναρξη (μέση τιμή)	7,92	8,11	7,90	7,97
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% CI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
Άτομα (%) που πέτυχαν:				
HbA1c < 7%				
Προσαρμοσμένη για την έναρξη	40,6**	25,9		
Βάρος σώματος (kg)				
Εναρξη (μέση τιμή)	86,28	87,4	91,02	89,23
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

¹Μετφορμίνη ≥ 1500 mg/ημέρα · ²σιταγλιπτίνη 100 mg/ημέρα

^aLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (προ της θεραπείας διάσωσης για τα άτομα που έλαβαν θεραπεία διάσωσης)

^βΌλα τα τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του διπλά-τυφλού φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

*p-τιμή < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου + από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

**p-τιμή < 0,05 έναντι εικονικού φαρμάκου + από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

Πίνακας 5. Αποτελέσματα των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 24-εβδομάδων της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με σουλφονουρία (γλιμεπιρίδη) ή μετφορμίνη και μια σουλφονουρία

	Επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού			
	Σουλφονουρία (γλιμεπιρίδη ¹)		Σουλφονουρία + Μετφορμίνη ²	
	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο
N^a	151	145	108	108

HbA1c (%)^β				
Έναρξη (μέση τιμή)	8,07	8,15	8,08	8,24
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-0,68* (-0,86, -0,51)		-0,69* (-0,89, -0,49)	
Άτομα (%) που πέτυχαν: HbA1c < 7% (LOCF)^δ				
Προσαρμοσμένη για την έναρξη	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Βάρος σώματος (kg) (LOCF)^δ				
Έναρξη (μέση τιμή)	80,56	80,94	88,57	90,07
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-1,54* (-2,17, -0,92)		-2,07* (-2,79, -1,35)	

¹γλιμεπιρίδη 4 mg/ημέρα:

²Μετοφορμίνη (μορφές άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης) ≥ 1500 mg/ημέρα συν μέγιστη ανεκτή δόση, που έπρεπε να είναι τουλάχιστον το ήμισυ της μέγιστης δόσης μιας σουλφονουλουρίας, για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από την έναρξη.

^αΤυχαιοποιημένοι και υπό θεραπεία ασθενείς με αρχική τιμή και τουλάχιστον μια μέτρηση αποτελεσματικότητας μετά την έναρξη.

^βΣτήλες 1 και 2, η HbA1c προσδιορίστηκε από τη LOCF (βλ. υποσημείωση δ). Στήλες 3 και 4, η HbA1c προσδιορίστηκε από την LRM (βλ. υποσημείωση ε)

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

^δLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (προ της θεραπείας διάσωσης για τα άτομα που έλαβαν θεραπεία διάσωσης)

^εLRM: Διαχρονική ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων

*p-τιμή < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου + από του στόματος φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) που μειώνουν τη γλυκόζη

Πίνακας 6. Αποτελέσματα την Εβδομάδα 24 (LOCF^a) σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με ινσουλίνη (ως μονοθεραπεία ή με από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα)

Παράμετρος	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + ινσουλίνη ± από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα²	Εικονικό φάρμακο + ινσουλίνη ± από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Έναρξη (μέση τιμή)	8,58	8,46
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-0,90	-0,30
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Βάρος σώματος (kg)		
Έναρξη (μέση τιμή)	94,63	94,21
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-1,67	0,02
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Μέση ημερήσια δόση ινσουλίνης (IU)¹		
Έναρξη (μέση τιμή)	77,96	73,96
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-1,16	5,08
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% ΔΕ)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Άτομα με μέση μείωση της ημερήσιας δόσης ινσουλίνης κατά τουλάχιστον 10% (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (πριν από ή κατά την ημερομηνία της πρώτης ανοδικής τιτλοποίησης της δόσης ινσουλίνης, εφόσον χρειάζεται)

^bΌλα τα τυχαίοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του διπλά-τυφλού φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή και την παρουσία από του στόματος χορηγούμενου υπογλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος

*p-τιμή < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου + ινσουλίνη ± από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

**p-τιμή < 0,05 έναντι εικονικού φαρμάκου + ινσουλίνη ± από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

¹Ανοδική τιτλοποίηση των σχημάτων ινσουλίνης (περιλαμβανομένης της βραχείας δράσης, ενδιάμεσης δράσης, και της βασικής ινσουλίνης) επιτρεπόταν μόνο εάν τα άτομα πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG).

²Το 50% των ατόμων ήταν υπό μονοθεραπεία ινσουλίνης κατά την έναρξη, το 50% λάμβανε 1 ή 2 από του στόματος χορηγούμενο(α) αντιδιαβητικό(α) φαρμακευτικό(α) προϊόν(τα) επιπρόσθετα με ινσουλίνη. Από τη δεύτερη αυτή ομάδα, το 80% ήταν υπό μονοθεραπεία μετφορμίνης, το 12% ήταν υπό θεραπεία με μετφορμίνη + σουλφονουρία, και οι υπόλοιποι ασθενείς ήταν υπό θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε μη προθεραπευμένους ασθενείς

Συνολικά 1.236 μη προθεραπευμένοι ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 (HbA1c ≥ 7,5% και ≤ 12%) συμμετείχαν σε δύο ελεγχόμενες με ενεργό θεραπεία μελέτες διάρκειας 24 εβδομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της δαπαγλιφλοζίνης

(5 mg ή 10 mg) σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε μη προθεραπευμένους ασθενείς έναντι της θεραπείας με κάθε συστατικό μόνο του.

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη (έως και 2.000 mg ημερησίως) παρείχε σημαντικές βελτιώσεις στην HbA1c σε σύγκριση με τα μεμονωμένα συστατικά (Πίνακας 7) και οδήγησε σε μεγαλύτερες μειώσεις της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG) (σε σύγκριση με τα μεμονωμένα συστατικά) και του σωματικού βάρους (σε σύγκριση με τη μετφορμίνη).

Πίνακας 7. Αποτελέσματα την Εβδομάδα 24 (LOCF^a) σε μία ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη της θεραπείας συνδυασμού δαπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης σε μη προθεραπευμένους ασθενείς

Παράμετρος	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + Μετφορμίνη	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg	Μετφορμίνη
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Έναρξη (μέση τιμή)	9,10	9,03	9,03
Μεταβολή από την έναρξη ^γ	-1,98	-1,45	-1,44
Διαφορά από τη δαπαγλιφλοζίνη ^γ (95% ΔΕ)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Διαφορά από τη μετφορμίνη ^γ (95% ΔΕ)		-0,01 (-0,22, 0,20)	

^aLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (προ της θεραπείας διάσωσης για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης).

^bΌλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του διπλά-τυφλού φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου.

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή.

*Τιμή p <0,0001.

Θεραπεία συνδυασμού με εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης

Σε μία 28-εβδομάδων, διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη συγκρίθηκε ο συνδυασμός δαπαγλιφλοζίνης και εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (ένας αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1) με μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης και μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε άτομα με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπό μονοθεραπεία μετφορμίνης (HbA1c ≥ 8% και ≤ 12%). Όλες οι ομάδες θεραπείας είχαν μείωση της HbA1c σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Η θεραπεία συνδυασμού στην ομάδα δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης κατέδειξε μεγαλύτερες μειώσεις της HbA1c από την έναρξη σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης και τη μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Αποτελέσματα μίας μελέτης 28-εβδομάδων δαπαγλιφλοζίνης και εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι μονοθεραπείας δαπαγλιφλοζίνης και μονοθεραπείας εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης, σε συνδυασμό με μετφορμίνη (ασθενείς με πρόθεση θεραπείας)

Παράμετρος	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD + Εξενατίδη 2 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης QW	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD + Εικονικό φάρμακο QW	Εξενατίδη 2 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης QW + Εικονικό φάρμακο QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Έναρξη (μέση τιμή)	9,29	9,25	9,26
Μεταβολή από την έναρξη ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Μέση διαφορά στη μεταβολή από την αρχική τιμή μεταξύ του συνδυασμού και του φαρμακευτικού προϊόντος μόνο (95% CI)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Άτομα (%) που πέτυχαν HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Σωματικό βάρος (kg)			
Έναρξη (μέση τιμή)	92,13	90,87	89,12
Μεταβολή από την έναρξη ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Μέση διαφορά στη μεταβολή από την αρχική τιμή μεταξύ του συνδυασμού και του φαρμακευτικού προϊόντος μόνο (95% CI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=μία φορά ημερησίως, QW=μία φορά εβδομαδιαίως, N=αριθμός των ασθενών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

^aΗ προσαρμοσμένη μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (LS Means) και η(οι) διαφορά(ές) της ομάδας θεραπείας στη μεταβολή από τις αρχικές τιμές την Εβδομάδα 28 προσομοιώνονται χρησιμοποιώντας ένα μικτό μοντέλο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM), συμπεριλαμβανομένων της θεραπείας, την περιοχής, της διαστρωμάτωσης της αρχικής HbA1c (< 9,0% ή ≥ 9,0%), των εβδομάδων και τη θεραπεία ανά εβδομάδα αλληλεπίδρασης ως σταθεροί παράγοντες και της αρχικής τιμής ως συμμεταβλητή.

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

Οι p-τιμές είναι όλες προσαρμοσμένες p-τιμές για πολλαπλότητα.

Οι αναλύσεις εξαιρούν τις μετρήσεις μετά τη θεραπεία διάσωσης και μετά την πρόωρη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης.

Γλυκόζη πλάσματος νηστείας

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, τη γλιμεπιρίδη, τη μετφορμίνη και μια σουλφονουρία, τη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) ή την ινσουλίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της FPG (-1,90 έως -1,20 mmol/l [-34,2 έως -21,7 mg/dl]) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-0,33 έως 0,21 mmol/l [-6,0 έως 3,8 mg/dl]). Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε την Εβδομάδα 1 της θεραπείας και διατηρήθηκε σε μελέτες, που επεκτάθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 104.

Η θεραπεία συνδυασμού με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της FPG την Εβδομάδα 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), σε σύγκριση με -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) για τη μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης (p < 0,001) και -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) για τη μονοθεραπεία εξενατίδης (p < 0,001).

Σε μία ειδική μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς με eGFR ≥ 45 έως < 60 ml/min/1,73 m², η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη κατέδειξε μειώσεις της γλυκόζης πλάσματος νηστείας την Εβδομάδα 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) σε σύγκριση με -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) για το εικονικό φάρμακο (p=0,001).

Μεταγευματική γλυκόζη

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη γλιμεπιρίδη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της μεταγευματικής γλυκόζης 2-ωρών στις 24 εβδομάδες, που διατηρήθηκαν έως και την Εβδομάδα 48.

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) οδήγησε σε μειώσεις της μεταγευματικής γλυκόζης 2-ωρών στις 24 εβδομάδες, που διατηρήθηκαν έως και την Εβδομάδα 48.

Η θεραπεία συνδυασμού με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μεταγευματικής γλυκόζης 2-ωρών την Εβδομάδα 28 σε σύγκριση με κάθε φαρμακευτικό προϊόν μόνο.

Σωματικό βάρος

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, τη γλιμεπιρίδη, τη μετφορμίνη και μία σουλφονουλουρία, τη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) ή την ινσουλίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους στις 24 εβδομάδες ($p < 0,0001$, Πίνακες 4 και 5). Αυτές οι επιδράσεις διατηρήθηκαν σε μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας. Στις 48 εβδομάδες, η διαφορά της δαπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία στη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν $-2,22$ kg. Στις 102 εβδομάδες, η διαφορά της δαπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ή ως επιπρόσθετη θεραπεία στην ινσουλίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν $-2,14$ και $-2,88$ kg, αντίστοιχα.

Ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη κατάδειξης μη κατωτερότητας, η δαπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους σε σύγκριση με τη γλιπιζίδη κατά $-4,65$ kg στις 52 εβδομάδες ($p < 0,0001$, Πίνακας 3) που διατηρήθηκε στις 104 και 208 εβδομάδες ($-5,06$ kg και $-4,38$ kg, αντίστοιχα).

Ο συνδυασμός της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και της εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης έδειξε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις βάρους σε σύγκριση με κάθε φαρμακευτικό προϊόν μόνο (Πίνακας 8).

Μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε 182 διαβητικά άτομα με τη χρήση απορροφησιμετρίας διπλής δέσμης ακτίνων X (DXA), που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της σύστασης του σώματος, κατέδειξε μειώσεις με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και μετφορμίνη συγκριτικά με εικονικό φάρμακο και μετφορμίνη, αντίστοιχα, στο σωματικό βάρος και τη λιπώδη μάζα σώματος όπως μετράται με DXA και όχι στο μη λιπώδη ιστό ή την απώλεια υγρών. Η θεραπεία με Forxiga και μετφορμίνη κατέδειξε αριθμητική μείωση του σπλαχνικού λιπώδους ιστού συγκριτικά με εικονικό φάρμακο και μετφορμίνη σε μια υπομελέτη μαγνητικής τομογραφίας.

Αρτηριακή πίεση

Σε μια προκαθορισμένη ενοποιημένη ανάλυση 13 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg οδήγησε σε μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης από την έναρξη της τάξεως του $-3,7$ mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά $-1,8$ mmHg έναντι $-0,5$ mmHg για τη συστολική και $-0,5$ mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 24. Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν έως τις 104 εβδομάδες.

Η θεραπεία συνδυασμού με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης την Εβδομάδα 28 ($-4,3$ mmHg) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία δαπαγλιφλοζίνης ($-1,8$ mmHg, $p < 0,05$) και τη μονοθεραπεία εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης ($-1,2$ mmHg, $p < 0,01$).

Σε δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ένα σύνολο 1.062 ασθενών με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση (παρά την προϋπάρχουσα σταθερή αγωγή με έναν AMEA-I ή ARB σε μια μελέτη και έναν AMEA-I ή ARB μαζί με μια επιπρόσθετη

αντιυπερτασική θεραπεία σε άλλη μελέτη) έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ή εικονικό φάρμακο. Την Εβδομάδα 12 των δύο μελετών, η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μαζί με τη συνήθη αντιδιαβητική θεραπεία επέφερε βελτίωση της HbA1c και μείωσε τη διορθωμένη με εικονικό φάρμακο συστολική αρτηριακή πίεση κατά 3,1 και 4,3 mmHg, αντίστοιχα.

Σε μία ειδική μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς με eGFR ≥ 45 έως < 60 ml/min/1,73 m², η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη κατέδειξε μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε καθημερινή στάση την Εβδομάδα 24: -4,8 mmHg σε σύγκριση με -1,7 mmHg για το εικονικό φάρμακο (p <0,05).

Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Στα πλαίσια του κλινικού προγράμματος, διενεργήθηκε μια μετα-ανάλυση των καρδιαγγειακών συμβάντων. Στο κλινικό πρόγραμμα, 34,4% των ατόμων είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (εξαιρουμένης της υπέρτασης) κατά την έναρξη και 67,9% είχαν υπέρταση. Τα καρδιαγγειακά επεισόδια αξιολογήθηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση του πρώτου συμβάντος μιας εκ των ακόλουθων εκβάσεων: καρδιαγγειακού θανάτου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου (EM) ή νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη. Τα επεισόδια που αφορούσαν στο πρωτεύον τελικό σημείο εμφανίστηκαν σε ποσοστό της τάξεως του 1,62% ανά ανθρωπόετος ασθενούς σε άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και 2,06% ανά ανθρωπόετος ασθενούς στα άτομα που έλαβαν παράγοντα σύγκρισης. Η αναλογία κινδύνου κατά τη σύγκριση της δαπαγλιφλοζίνης με τον παράγοντα σύγκρισης ήταν 0,79 (95% Διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,58, 1,07), υποδεικνύοντας ότι στη συγκεκριμένη ανάλυση το Forxiga δεν συσχετίζεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, EM και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρατηρήθηκαν με αναλογία κινδύνου 0,77 (95% CI: 0,54, 1,10).

Νεφρική δυσλειτουργία

Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (CKD) σταδίου 3Α (eGFR ≥ 45 έως < 60 ml/min/1,73 m²)

Η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης αξιολογήθηκε σε μία ειδική μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς με eGFR ≥ 45 έως < 60 ml/min/1,73 m² που είχαν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με τη συνηθισμένη περίθαλψη. Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη είχε ως αποτέλεσμα μειώσεις της HbA1c και του σωματικού βάρους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 9).

Πίνακας 9. Αποτελέσματα την Εβδομάδα 24 μίας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης της δαπαγλιφλοζίνης σε διαβητικούς ασθενείς με eGFR ≥ 45 έως < 60 ml/min/1,73 m²

	Δαπαγλιφλοζίνη ^α 10 mg	Εικονικό φάρμακο ^α
N^β	159	161
HbA1c (%)		
Έναρξη (μέση τιμή)	8,35	8,03
Μεταβολή από την έναρξη ^β	-0,37	-0,03
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^β (95% CI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Σωματικό βάρος (kg)		
Έναρξη (μέση τιμή)	92,51	88,30
Ποσοστό μεταβολής από την έναρξη ^γ	-3,42	-2,02
Διαφορά στο ποσοστό μεταβολής από το εικονικό φάρμακο ^γ (95% CI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^α Η μετφορμίνη ή η υδροχλωρική μετφορμίνη αποτελούσαν μέρος της συνηθισμένης περίθαλψης στο 69,4% και το 64,0% των ασθενών για τις ομάδες της δαπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

^β Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

^γ Προκύπτει από τη μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

* p<0,001

Ασθενείς με αρχική τιμή HbA1c $\geq 9\%$

Σε μια προκαθορισμένη ανάλυση ατόμων με αρχική τιμή HbA1c $\geq 9,0\%$, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c την Εβδομάδα 24 ως μονοθεραπεία (προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή: $-2,04\%$ και $0,19\%$ για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα) και ως επιπρόσθετη στη μετφορμίνη (προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή: $-1,32\%$ και $0,53\%$ για τη δαπαγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη δαπαγλιφλοζίνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η δαπαγλιφλοζίνη απορροφήθηκε ταχέως και ικανοποιητικά μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της δαπαγλιφλοζίνης (C_{max}) επιτυγχάνονται συνήθως εντός 2 ωρών μετά τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές C_{max} και AUC_t της δαπαγλιφλοζίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ακολούθως της χορήγησης δόσεων 10 mg μια φορά ημερησίως ήταν 158 ng/ml και 628 ng h/ml, αντίστοιχα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση δόσης των 10 mg είναι 78%. Η χορήγηση με γεύμα υψηλών λιπαρών μείωσε τη C_{max} της δαπαγλιφλοζίνης έως και 50% και παρέτεινε τον T_{max} κατά προσέγγιση κατά 1 ώρα, αλλά δεν μετέβαλε την AUC συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας. Οι μεταβολές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Συνεπώς, το Forxiga μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η δαπαγλιφλοζίνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 91% κατά προσέγγιση. Η πρωτεϊνική σύνδεση δεν μεταβλήθηκε σε διάφορες νοσηρές καταστάσεις (π.χ. νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία). Ο μέσος όγκος κατανομής της δαπαγλιφλοζίνης σε σταθερή κατάσταση ήταν 118 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Η δαπαγλιφλοζίνη υφίσταται εκτενή μεταβολισμό κυρίως προς σχηματισμό 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης, που είναι ανενεργός μεταβολίτης. Το 3-O-γλυκουρονίδιο δαπαγλιφλοζίνης ή άλλοι μεταβολίτες δεν συμβάλλουν στις υπογλυκαιμικές επιδράσεις. Ο σχηματισμός του 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης διαμεσολαβείται από το UGT1A9, ένζυμο που απαντάται στο ήπαρ και τους νεφρούς, και ο διαμεσολαβούμενος από το κυτόχρωμα CYP μεταβολισμός ήταν μια δευτερεύουσα οδός κάθαρσης στον άνθρωπο.

Αποβολή

Οι μέσες τιμές τελικής ημίσειας ζωής στο πλάσμα ($t_{1/2}$) για τη δαπαγλιφλοζίνη ήταν 12,9 ώρες μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης δαπαγλιφλοζίνης 10 mg από το στόμα σε υγιή άτομα. Η μέση συνολική συστηματική κάθαρση της χορηγούμενης ενδοφλεβίως δαπαγλιφλοζίνης ήταν 207 ml/min. Η δαπαγλιφλοζίνη και οι σχετιζόμενοι μεταβολίτες απομακρύνονται κυρίως μέσω απέκκρισης στα ούρα, με ποσοστό μικρότερο του 2% ως αμετάβλητη δαπαγλιφλοζίνη. Μετά τη χορήγηση δόσης 50 mg [¹⁴C]-δαπαγλιφλοζίνης, ανακτήθηκε το 96%, 75% στα ούρα και 21% στα κόπρανα. Στα κόπρανα, 15% κατά προσέγγιση της δόσης απεκκρίθηκε ως μητρική ένωση.

Γραμμικότητα

Η έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης αυξήθηκε αναλογικά ως προς την τμηματική δόση της δαπαγλιφλοζίνης στο εύρος των 0,1 έως 500 mg και η φαρμακοκινητική της δεν μεταβλήθηκε με την πάροδο του χρόνου κατά την επαναλαμβανόμενη ημερήσια χορήγηση για έως και 24 εβδομάδες.

Ειδικό πληθυσμό

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε σταθερή κατάσταση (20 mg δαπαγλιφλοζίνης μια φορά ημερησίως για 7 ημέρες), τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (όπως καθορίζεται από την κάθαρση ιοεξόλης στο πλάσμα) είχαν μέσες συστηματικές εκθέσεις δαπαγλιφλοζίνης 32%, 60% και 87% υψηλότερες, αντίστοιχα, σε σχέση με εκείνες των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η 24ωρη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν σε υψηλό βαθμό εξαρτώμενη από τη νεφρική λειτουργία και 85, 52, 18 και 11 g γλυκόζης/ημέρα απεκκρίνονταν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Οι επιπτώσεις της αιμοκάθαρσης στην έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης δεν είναι γνωστές.

Ηπατική δυσλειτουργία

Στα άτομα με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A και B κατά Child-Pugh), η μέση C_{max} και AUC της δαπαγλιφλοζίνης ήταν έως και 12% και 36% υψηλότερα, αντίστοιχα, συγκριτικά με τα εξομοιωμένα υγιή άτομα. Οι διαφορές αυτές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Στα άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας C κατά Child-Pugh) η μέση C_{max} και AUC της δαπαγλιφλοζίνης ήταν 40% και 67% υψηλότερα συγκριτικά με τους εξομοιωμένους υγιείς μάρτυρες, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική αύξηση της έκθεσης με βάση αποκλειστικά την ηλικία σε άτομα έως και 70 ετών. Ωστόσο, μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση λόγω ηλικιοεξαρτώμενης μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την έκθεση σε ασθενείς > 70 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει μελετηθεί.

Φύλο

Η μέση AUC_{ss} της δαπαγλιφλοζίνης στις γυναίκες εκτιμήθηκε ότι είναι 22% υψηλότερη σε σχέση με τους άνδρες.

Φυλή

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις συστηματικές εκθέσεις μεταξύ της Λευκής, της Μαύρης ή της Ασιατικής φυλής.

Σωματικό βάρος

Η έκθεση στη δαπαγλιφλοζίνη διαπιστώθηκε ότι μειώνεται με την αύξηση του βάρους. Συνεπώς, οι ασθενείς με χαμηλό βάρος μπορεί να έχουν κάποιου βαθμού αυξημένη έκθεση και οι ασθενείς με υψηλό βάρος κάποιου βαθμού μειωμένη έκθεση. Ωστόσο, οι διαφορές στην έκθεση δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και γονιμότητας. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν προκάλεσε ογκογένεση, είτε σε ποντικούς είτε σε αρουραίους, σε οποιαδήποτε από τις δόσεις, που αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια διετών μελετών καρκινογένεσης.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Η άμεση χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης σε απογαλακτισμένους νεαρούς αρουραίους και η έμμεση έκθεση κατά την όψιμη περίοδο κύησης (χρονικές περίοδοι που αντιστοιχούν στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης όσον αφορά στην ωρίμανση των νεφρών στον άνθρωπο) και τη γαλουχία συσχετίζονται αμφότερες με αυξημένη επίπτωση και/ή βαρύτητα διάτασης της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων στους απογόνους.

Σε μια μελέτη τοξικότητας σε νεαρά ζώα, όταν η δαπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε άμεσα σε νεαρούς αρουραίους από τη μεταγεννητική ημέρα 21 μέχρι τη μεταγεννητική ημέρα 90, αναφέρθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα. Οι εκθέσεις των νεογνών στη χαμηλότερη ελεγχόμενη δόση ήταν ≥ 15 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση. Τα ευρήματα αυτά συσχετίστηκαν με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις του βάρους των νεφρών και μακροσκοπική διόγκωση των νεφρών, που παρατηρήθηκαν σε όλες τις δόσεις. Η διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων, που παρατηρήθηκε σε νεαρά ζώα, δεν αντιστράφηκε πλήρως εντός της κατά προσέγγιση περιόδου ανάκαμψης του ενός μηνός.

Σε μια ξεχωριστή μελέτη προ-και-μεταγεννητικής ανάπτυξης, οι μητέρες αρουραίοι δοσολογήθηκαν από την ημέρα 6 της κύησης μέχρι την ημέρα 21 της μεταγεννητικής περιόδου, και τα νεογνά εκτέθηκαν έμμεσα στο φάρμακο *in utero* και καθ' όλη τη διάρκεια της γαλουχίας. (Διεξήχθη μια δορυφορική μελέτη για την εκτίμηση των εκθέσεων δαπαγλιφλοζίνης στο γάλα και σε νεογνά). Αυξημένη επίπτωση ή βαρύτητα της διάτασης της νεφρικής πυέλου παρατηρήθηκε σε ενήλικες απογόνους θεραπευμένων μητέρων, μολονότι εμφανίστηκε αποκλειστικά στην υψηλότερη μελετώμενη δόση (οι συσχετιζόμενες με τη μητέρα και το νεογνό εκθέσεις στη δαπαγλιφλοζίνη ήταν 1.415 φορές και 137 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από τις τιμές στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση). Επιπρόσθετη αναπτυξιακή τοξικότητα περιορίστηκε σε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στο σωματικό βάρος των νεογνών και παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις ≥ 15 mg/kg/ημέρα (συνδέεται με εκθέσεις των νεογνών ≥ 29 φορές των τιμών στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση). Η μητρική τοξικότητα ήταν εμφανής μόνο στην υψηλότερη μελετώμενη δόση, και περιορίστηκε σε παροδικές μειώσεις στο σωματικό βάρος και την κατανάλωση τροφής κατά τη δόση. Το επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) για την αναπτυξιακή τοξικότητα, στη χαμηλότερη μελετώμενη δόση, συσχετίζεται με μητρική πολλαπλή συστηματική έκθεση κατά προσέγγιση 19 φορές μεγαλύτερη της τιμής στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση.

Σε επιπρόσθετες μελέτες εμβryo-νεογνικής ανάπτυξης σε αρουραίους και κονίκλους, η δαπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε για μεσοδιαστήματα που συμπίπτουν με τις σημαντικές περιόδους οργανογένεσης σε κάθε είδος. Δεν παρατηρήθηκαν ούτε μητρική τοξικότητα ούτε αναπτυξιακή τοξικότητα σε κονίκλους σε οποιαδήποτε ελεγχόμενη δόση. Η υψηλότερη μελετώμενη δόση συνδέεται με πολλαπλή συστηματική έκθεση κατά προσέγγιση 1.191 φορές μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης. Στους αρουραίους, η δαπαγλιφλοζίνη δεν ήταν ούτε εμβρυοτοξική ούτε τερατογόνος σε εκθέσεις έως και 1441 φορές πάνω από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i)

Λακτόζη

Κροσποβιδόνη (E1202)

Διοξείδιο του πυριτίου (E551)

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τάλκης (E553b)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες Alu/Alu.

Συσκευασίες των 14, 28 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε μη διάτρητες κυψέλες ημερολογιακού τύπου

Συσκευασίες των 30x1 και 90x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μιας δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/795/006 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/12/795/007 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/12/795/008 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/12/795/009 30 x 1 (σε μονάδες δόσης) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/12/795/010 90 x 1 (σε μονάδες δόσης) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Νοεμβρίου 2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Αυγούστου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Γερμανία

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Ηνωμένο Βασίλειο

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Forxiga 5 mg Δισκία

Διαβήτης τύπου 1: Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ειδική και περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)
Διαβήτης τύπου 2: Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Forxiga 10 mg Δισκία

Διαβήτης τύπου 2: Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7 του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης, όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2 της Αδείας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Όποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση όφελους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από την εμπορευματοποίηση του προϊόντος με τη νέα ένδειξη των ενηλίκων για τη δαπαγλιφλοζίνη, για τη θεραπεία του ανεπαρκώς ελεγχόμενου σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ως συμπληρωματική θεραπεία στην ινσουλίνη σε ασθενείς με $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$, όταν η ινσουλίνη μόνο δεν παρέχει επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη βέλτιστη θεραπεία με ινσουλίνη, σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει το περιεχόμενο και τη μορφή των εκπαιδευτικών υλικών, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρχή.

Τα εκπαιδευτικά υλικά στοχεύουν στην παροχή καθοδήγησης σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισης του κινδύνου διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ) σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1.

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου η δαπαγλιφλοζίνη κυκλοφορεί για τον διαβήτη τύπου 1, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, χορηγήσουν ή χρησιμοποιήσουν το προϊόν έχουν πρόσβαση σε:

- Οδηγό για Επαγγελματίες Υγείας συμπεριλαμβανομένης της λίστας ελέγχου του ιατρού που συνταγογραφεί
- Οδηγό Ασθενούς/Φροντιστή
- Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

Ο οδηγός για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, συμπεριλαμβανομένης της λίστας ελέγχου του ιατρού που συνταγογραφεί, πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Η δαπαγλιφλοζίνη δεν είναι υποκατάστατο της ινσουλίνης (και δεν μεταβάλλει την ευαισθησία στην ινσουλίνη).
- Ο κίνδυνος ΔΚΟ αυξάνεται με τη θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη.
- Εάν ληφθεί θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη, τα επίπεδα γλυκόζης δεν θα αντανακλούν επακριβώς τις ανάγκες σε ινσουλίνη και ΔΚΟ μπορεί να ανακύψει σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη, ακόμη και αν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος είναι κάτω από 14 mmol/l (250 mg/dl). Επομένως, η παρακολούθηση της γλυκόζης πρέπει να συμπληρώνεται με την παρακολούθηση των κετονών.
- Οι ασθενείς με ευγλυκαιμική ΔΚΟ μπορεί να χρειαστούν γλυκόζη επιπρόσθετα της αντιμετώπισης της ΔΚΟ σύμφωνα με τα πρότυπα θεραπείας και η δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται εάν ανακύψει ΔΚΟ.
- Καθοδήγηση στον ιατρό για την αξιολόγηση του εάν ο ασθενής είναι κατάλληλος για συνταγογράφηση δαπαγλιφλοζίνης, π.χ. κριτήρια επιλογής ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της συμμόρφωσης στη θεραπεία με ινσουλίνη και του κατώτατου ορίου ινσουλίνης, βήτα-υδροξυβουτυρικό (ΒΗΒ) $< 0,6 \text{ mmol/l}$ ή κετόνες ούρων $< 1+$ του ασθενούς, $BMI > 27 \text{ kg/m}^2$, απουσία παραγόντων κινδύνου ΔΚΟ.
- Καθοδήγηση στον ιατρό για την αξιολόγηση του εάν ο ασθενής είναι προετοιμασμένος και σύμφωνος να κάνει αυτοέλεγχο κετονών πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Περίληψη των συστάσεων για τους ασθενείς, ιδιαίτερα όσον αφορά τη μέτρηση κετονών αίματος και την αντιμετώπιση των ημερών ασθένειας.
- Για τους χρήστες αντλίας: περιορισμός της συνταγογράφησης δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς που έχουν εμπειρία στη χρήση της αντλίας, κοινές τακτικές επίλυσης προβλημάτων όταν εμφανίζονται διακοπές χορήγησης της ινσουλίνης μέσω αντλίας σε περίπτωση αστοχίας της αντλίας.
- Συζήτηση με τον ασθενή και αξιολόγηση της συμμόρφωσής του με την παρακολούθηση των κετονών κατά τον καθορισμό του αρχικού επιπέδου κετονών του 1 έως 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας και διασφάλιση του ότι ο ασθενής:

- Έχει λάβει επιμόρφωση/εκπαίδευση σε ελέγχους κετονών και ερμηνείας/ενεργειών με βάση τα αποτελέσματα των ελέγχων.
- Είναι πρόθυμος/ικανός να εκτελέσει τον έλεγχο κετονών σύμφωνα με τις οδηγίες.
- Είναι επαρκώς ενημερωμένος σχετικά με την αντιμετώπιση των ημερών ασθένειας.
- Διασφάλιση του ότι ο ασθενής λαμβάνει τη βέλτιστη θεραπεία με ινσουλίνη πριν την έναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη.
- Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά πριν από τις χειρουργικές επεμβάσεις ή σε περίπτωση νοσηλείας για οξεία σοβαρή πάθηση.
- Εάν η προσθήκη της δαπαγλιφλοζίνης οδηγεί σε έντονη μείωση της ανάγκης για ινσουλίνη, πρέπει εξετασθεί το ενδεχόμενο διακοπής της δαπαγλιφλοζίνης για την αποφυγή υψηλού κινδύνου ΔΚΟ.

Ο οδηγός ασθενούς/φροντιστή πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Η δαπαγλιφλοζίνη δεν είναι υποκατάστατο της ινσουλίνης.
- Η ΔΚΟ μπορεί να ανακύψει σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη, ακόμη και αν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος είναι κάτω από 14 mmol/l (250 mg/dl), δηλαδή μια εξήγηση της έννοιας της ευγλυκαιμικής ΔΚΟ.
- Τα σημεία/συμπτώματα της ΔΚΟ - εάν δεν αντιμετωπιστεί επαρκώς, η ΔΚΟ μπορεί να είναι σοβαρή και θανατηφόρα.
- Το πώς γίνεται η μέτρηση των κετονών, πώς γίνεται η ερμηνεία των αποτελεσμάτων και τι πρέπει να γίνει σε περίπτωση υπερκετοναϊαίας/ΔΚΟ (άμεση επικοινωνία με έναν επαγγελματία υγείας εάν το BHB > 0,6 mmol/l με συμπτώματα ή εάν το BHB > 1,5 mmol/l με ή χωρίς συμπτώματα).
- Η μείωση της δόσης ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να γίνεται μόνο όταν απαιτείται για την πρόληψη της υπογλυκαιμίας και πρέπει να γίνεται προσεκτικά για να αποφεύγεται η κέτωση και η ΔΚΟ.
- Να μην ξεκινά περιορισμός θερμίδων ή περιορισμός υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς πρέπει να παρουσιάζεται σε κάθε επαγγελματία υγείας που παρέχει συμβουλές.
- Η ΔΚΟ μπορεί να ανακύψει σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη, ακόμη και αν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος είναι κάτω από 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Τα σημεία/συμπτώματα της ΔΚΟ.
- Οι ασθενείς με ευγλυκαιμική ΔΚΟ πρέπει να λαμβάνουν γλυκόζη, ινσουλίνη και υγρά για ΔΚΟ, η δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται.
- Η δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά πριν από τις χειρουργικές επεμβάσεις ή τη νοσηλεία για οξεία σοβαρή πάθηση.
- Τα «Στοιχεία επικοινωνίας του ιατρού που συνταγογραφεί δαπαγλιφλοζίνη» και το «Όνομα του ασθενούς».

Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Προκειμένου να εκτιμηθεί η συχνότητα εμφάνισης ΔΚΟ στους χρήστες δαπαγλιφλοζίνης με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (T1DM) μετά την εφαρμογή των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου στην Ευρώπη, ο ΚΑΚ πρέπει να διεξάγει και να υποβάλλει τα αποτελέσματα μιας μελέτης παρατήρησης κοόρτης χρησιμοποιώντας τις υπάρχουσες πηγές δεδομένων σε Ευρωπαϊκές χώρες, όπου η δαπαγλιφλοζίνη θα εμπορευματοποιηθεί για τον T1DM.	31/12/2026

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ 5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Forxiga 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/795/001 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/12/795/002 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/12/795/003 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/12/795/004 30 x 1 (σε μονάδες δόσης) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/12/795/005 90 x 1 (σε μονάδες δόσης) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

forxiga 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ 10 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Forxiga 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 10 mg δαπαγλιφλοζίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/795/006 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/12/795/007 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/12/795/008 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/12/795/009 30 x 1 (σε μονάδες δόσης) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/12/795/010 90 x 1 (σε μονάδες δόσης) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

forxiga 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTERS ΔΙΑΤΡΗΤΑ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ 5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Forxiga 5 mg δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΤΑΙΝΙΕΣ**

BLISTERS ΔΙΑΤΡΗΤΑ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ 10 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Forxiga 10 mg δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΤΑΙΝΙΕΣ

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΑ BLISTERS ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΑ 5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Forxiga 5 mg δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα Τρίτη Τετάρτη Πέμπτη Παρασκευή Σάββατο Κυριακή

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΤΑΙΝΙΕΣ

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΑ BLISTERS ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΑ 10 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Forxiga 10 mg δισκία
δαπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα Τρίτη Τετάρτη Πέμπτη Παρασκευή Σάββατο Κυριακή

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Forxiga 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δαπαγλιφλοζίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Forxiga και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Forxiga
3. Πώς να πάρετε το Forxiga
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Forxiga
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Forxiga και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Forxiga

Το Forxiga περιέχει τη δραστική ουσία δαπαγλιφλοζίνη. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται "από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα".

- Τα φάρμακα αυτά λαμβάνονται από το στόμα για το διαβήτη.
- Τα φάρμακα αυτά δρουν μειώνοντας την ποσότητα σακχάρου (γλυκόζης) στο αίμα σας.

Το Forxiga χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω).

Ποια είναι η χρήση του Forxiga

Το Forxiga χρησιμοποιείται για τους τύπους διαβήτη που ονομάζονται:

- διαβήτη τύπου 1 - όπου ο οργανισμός σας δεν παράγει σχεδόν καθόλου ινσουλίνη. Το Forxiga πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι.
- διαβήτη τύπου 2 – όπου ο οργανισμός σας δεν συνθέτει αρκετή ινσουλίνη ή δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει επαρκώς την ινσουλίνη που συνθέτει.

Σε αμφότερους τους τύπους διαβήτη αυτό οδηγεί σε υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα σας. Το Forxiga δρα απομακρύνοντας την περίσσεια σακχάρου από το σώμα σας μέσω των ούρων σας.

Forxiga και άλλα φάρμακα για τον διαβήτη

Διαβήτη τύπου 1

- Το Forxiga χρησιμοποιείται εάν ο διαβήτη σας τύπου 1 δεν μπορεί να ελεγχθεί με ινσουλίνη μόνο.
- Το Forxiga χρησιμοποιείται μαζί με την ινσουλίνη.

Διαβήτη τύπου 2

- Το Forxiga χρησιμοποιείται όταν ο διαβήτη σας τύπου 2 δεν ελέγχεται με διάφορα αντιδιαβητικά φάρμακα, δίαιτα και άσκηση.
- Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να παίρνετε το Forxiga:

- μόνο του - σε περίπτωση που έχετε δυσανεξία στη μετφορμίνη.
- σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να ακολουθείτε τις συστάσεις για διαίτα και άσκηση, που σας έδωσε ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Forxiga

Μην πάρετε το Forxiga:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δαπαγλιφλοζίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή μεταβείτε αμέσως στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- Εάν εμφανίσετε αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας, ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα σας ή ταχεία απώλεια βάρους.
- Τα παραπάνω συμπτώματα θα μπορούσαν να είναι σημείο "διαβητικής κετοξέωσης" – ένα σοβαρό, μερικές φορές απειλητικό για τη ζωή πρόβλημα που μπορεί να αποκτήσετε από τον διαβήτη εξαιτίας αυξημένων επιπέδων "κετονικών σωμάτων" στα ούρα ή το αίμα σας, που φαίνεται στις εξετάσεις.
- Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικής κετοξέωσης μπορεί να αυξηθεί με την παρατεταμένη νηστεία, την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, την αφυδάτωση, απότομες μειώσεις της δόσης της ινσουλίνης, ή εξαιτίας μεγαλύτερης ανάγκης λήψης ινσουλίνης λόγω μείζονος χειρουργικής επέμβασης ή σοβαρής ασθένειας.
- Όταν λαμβάνετε θεραπεία με Forxiga, μπορεί να εμφανιστεί διαβητική κετοξέωση ακόμα και εάν το σάκχαρο του αίματός σας είναι φυσιολογικό.
- Ο κίνδυνος εμφάνισης διαβητικής κετοξέωσης είναι διαφορετικός στους δύο τύπους διαβήτη:
 - στον διαβήτη τύπου 2 είναι σπάνιος.
 - στον διαβήτη τύπου 1 ο κίνδυνος είναι υψηλότερος – αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο οργανισμός σας δεν παράγει σχεδόν καθόλου ινσουλίνη, και η διαβητική κετοξέωση ενδέχεται να εμφανιστεί σε απότομες μειώσεις της δόσης ινσουλίνης (όπως παράλειψη ενέσεων ινσουλίνης ή θέματα με τη συσκευή ινσουλίνης σας τύπου πένας ή αντλίας).

Εάν έχετε διαβήτη τύπου 1:

- Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης διαβητικής κετοξέωσης πριν αρχίσετε να παίρνετε το Forxiga.
- Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για το πότε μπορεί να χρειαστεί να μετρήσετε τις κετόνες στο αίμα ή στα ούρα σας και τι πρέπει να κάνετε όταν τα επίπεδα των κετονών σας είναι αυξημένα:
 - Σε ενδείξεις κετονών στο αίμα από 0,6 έως 1,5 mmol/l (ή ένδειξη κετονών στα ούρα +) μπορεί να χρειαστεί να πάρετε επιπλέον ινσουλίνη, να πιείτε νερό και, εάν η γλυκόζη στο αίμα σας είναι φυσιολογική ή χαμηλή, μπορεί να χρειαστεί να φάτε υδατάνθρακες. Μετρήστε τα επίπεδα των κετονών σας ξανά σε 2 ώρες. Αναζητήστε ιατρική συμβουλή αμέσως και σταματήστε τη λήψη του Forxiga εάν τα επίπεδα παραμένουν και εμφανιστούν συμπτώματα.
 - Σε ενδείξεις κετονών στο αίμα πάνω από 1,5 έως 3,0 mmol/l (ή ένδειξη κετονών στα ούρα ++) μπορεί να εμφανίσετε διαβητική κετοξέωση, αναζητήστε ιατρική συμβουλή αμέσως και σταματήστε τη λήψη της δαπαγλιφλοζίνης. Μπορεί να χρειαστεί να πάρετε επιπλέον ινσουλίνη, να πιείτε νερό και, εάν η γλυκόζη στο αίμα σας είναι φυσιολογική ή χαμηλή, μπορεί να χρειαστεί να φάτε υδατάνθρακες. Μετρήστε τα επίπεδα των κετονών σας ξανά σε 2 ώρες.
 - Σε ενδείξεις κετονών στο αίμα πάνω από 3,0 mmol/l (ή ένδειξη κετονών στα ούρα +++) ίσως να έχετε διαβητική κετοξέωση, μεταβείτε χωρίς καθυστέρηση στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και σταματήστε τη λήψη του Forxiga. Μπορεί να χρειαστεί να

πάρτε επιπλέον ινσουλίνη, να πιείτε νερό και, εάν η γλυκόζη στο αίμα σας είναι φυσιολογική ή χαμηλή, μπορεί να χρειαστεί να φάτε υδατάνθρακες.

Εάν υποψιάζεστε ότι έχετε διαβητική κετοξέωση, επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο και μην πάρτε αυτό το φάρμακο.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Forxiga:

- σε περίπτωση που έχετε πρόβλημα με τους νεφρούς – ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να πάρετε ένα άλλο φάρμακο.
- σε περίπτωση που έχετε κάποιο πρόβλημα στο ήπαρ – ο γιατρός σας μπορεί να ξεκινήσει τη θεραπεία με χαμηλότερη δόση
- σε περίπτωση που έχετε ιστορικό σοβαρής καρδιακής νόσου ή σε περίπτωση που είχατε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- σε περίπτωση που παίρνετε φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής σας πίεσης (αντιυπερτασικά) και έχετε ιστορικό χαμηλής αρτηριακής πίεσης (υπότασης). Περισσότερες πληροφορίες δίνονται στην παρακάτω παράγραφο κάτω από «**Άλλα φάρμακα και Forxiga**»
- σε περίπτωση που έχετε πολύ υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας, τα οποία μπορεί να σας προκαλέσουν αφυδάτωση (απώλεια μεγάλης ποσότητας σωματικών υγρών). Τα πιθανά σημεία αφυδάτωσης αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4 . Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε το Forxiga εάν έχετε κάποιο από αυτά τα σημεία.
- σε περίπτωση που έχετε ή εμφανίσετε ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), εμετό ή πυρετό ή σε περίπτωση που δεν είστε σε θέση να φάτε ή να πιείτε. Αυτές οι καταστάσεις μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να διακόψετε τη λήψη του Forxiga μέχρι να αναρρώσετε, προκειμένου να μην προκληθεί αφυδάτωση.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συχνά λοιμώξεις της ουροφόρου οδού.
- σε περίπτωση που είστε ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερης, δεν πρέπει να αρχίσετε τη λήψη του Forxiga.
- σε περίπτωση που παίρνετε κάποιο άλλο φάρμακο για το διαβήτη, που περιέχει "πιογλιταζόνη", δεν πρέπει να αρχίσετε να λαμβάνετε το Forxiga.
- σε περίπτωση που έχετε αυξημένες ποσότητες ερυθροκυττάρων στο αίμα σας, οι οποίες παρατηρήθηκαν στις εξετάσεις.

Όπως όλοι οι διαβητικοί ασθενείς είναι σημαντικό να ελέγχετε τα πόδια σας τακτικά και να ακολουθείτε κάθε συμβουλή σχετική με τη φροντίδα των ποδιών που σας έχει δοθεί από τον επαγγελματία υγείας σας.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στη δική σας περίπτωση (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Forxiga.

Απευθυνθείτε στον γιατρό αμέσως, εάν παρουσιάσετε συμπτώματα άλγους, ευαισθησίας, ερυθρότητας ή οιδήματος των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού σε συνδυασμό με πυρετό ή γενικό αίσθημα αδιαθεσίας. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να υποδηλώνουν την παρουσία μιας σπάνιας αλλά σοβαρής ή ακόμα και απειλητικής για τη ζωή λοίμωξης, που ονομάζεται νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier και καταστρέφει τον ιστό κάτω από το δέρμα. Η γάγγραινα του Fournier πρέπει να αντιμετωπιστεί αμέσως με θεραπεία.

Νεφρική λειτουργία

Πρέπει να ελέγχονται οι νεφροί σας προτού ξεκινήσετε να παίρνετε και ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

Γλυκόζη ούρων

Λόγω του τρόπου λειτουργίας του Forxiga, η εξέταση των ούρων σας θα είναι θετική για την παρουσία σακχάρου, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Παιδιά και έφηβοι

Το Forxiga δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Forxiga

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας ιδίως:

- σε περίπτωση που παίρνετε ένα φάρμακο, που χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση νερού από τον οργανισμό (διουρητικό). Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Forxiga. Τα πιθανά σημεία μεγάλης απώλειας υγρών από το σώμα σας αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4.
- σε περίπτωση που έχετε διαβήτη τύπου 2 και παίρνετε άλλα φάρμακα, τα οποία μειώνουν την ποσότητα σακχάρου στο αίμα σας όπως ινσουλίνη ή κάποιο φάρμακο "σουλφονουλουρίας". Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί να μειώσει τη δόση αυτών των φαρμάκων, για να αποτρέψει την εμφάνιση χαμηλών επιπέδων σακχάρου (υπογλυκαιμίας).

Εάν παίρνετε το Forxiga για διαβήτη τύπου 1, είναι σημαντικό να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε ινσουλίνη.

Κόηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν μείνετε έγκυος, δεδομένου ότι δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο ελέγχου του σακχάρου στο αίμα σας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σε περίπτωση που επιθυμείτε να θηλάσετε ή θηλάζετε, πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Μη χρησιμοποιείτε το Forxiga εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το φάρμακο αυτό εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Forxiga δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η λήψη αυτού του φαρμάκου με άλλα φάρμακα που ονομάζονται σουλφονουλουρίες ή με ινσουλίνη μπορεί να προκαλέσει πολύ χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (υπογλυκαιμία), γεγονός που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως τρέμουλο, εφίδρωση και μεταβολές της όρασης και μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανές.

Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα, εάν αισθανθείτε ζάλη ενώ παίρνετε το Forxiga.

Το Forxiga περιέχει λακτόζη

Το Forxiga περιέχει λακτόζη (σάκχαρο του γάλακτος). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Forxiga

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Ποια είναι η δόση

Εάν παίρνετε το Forxiga για διαβήτη τύπου 2:

- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 10 mg καθημερινά.

- Ο γιατρός σας μπορεί να ξεκινήσει τη θεραπεία σας με μια δόση των 5 mg, εάν έχετε πρόβλημα με το συκώτι σας.
- Ο γιατρός σας θα χορηγήσει την περιεκτικότητα που είναι κατάλληλη για την περίπτωσή σας.

Εάν παίρνετε το Forxiga για διαβήτη τύπου 1:

- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 10 mg καθημερινά.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με μισό ποτήρι νερό.
- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο με ή χωρίς τροφή.
- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο οποιαδήποτε ώρα της ημέρας. Ωστόσο, προσπαθήστε να παίρνετε το δισκίο σας την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αυτός ο τρόπος θα σας βοηθήσει να θυμάστε να το παίρνετε.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει το Forxiga σε συνδυασμό με άλλο(α) φάρμακο(α) για τη μείωση της ποσότητας του σακχάρου στο αίμα σας. Θυμηθείτε να πάρετε αυτό(ά) το(α) άλλο(α) φάρμακο(α) σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας για να επιτύχετε τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα για την υγεία σας.

Η διατροφή και η άσκηση μπορούν να βοηθήσουν τον οργανισμό σας να χρησιμοποιεί καλύτερα το σάκχαρο του αίματος. Είναι σημαντικό να παραμείνετε σε οποιοδήποτε πρόγραμμα διαίτας και άσκησης έχει συστήσει ο γιατρός σας ενώ παίρνετε το Forxiga.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Forxiga από την κανονική

Αν πάρετε περισσότερα δισκία Forxiga από όσο πρέπει, ενημερώστε αμέσως έναν γιατρό ή επισκεφθείτε αμέσως ένα νοσοκομείο. Να έχετε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Forxiga

Οι ενέργειες που πρέπει να γίνουν σε περίπτωση που ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο εξαρτώνται από το χρόνο που έχει παρέλθει μέχρι την επόμενη δόση σας.

- Εάν απομένουν 12 ώρες ή περισσότερο μέχρι την επόμενη δόση σας, να πάρετε τη δόση του Forxiga αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.
- Εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση σας, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση Forxiga για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε Forxiga

Μην σταματήσετε να παίρνετε Forxiga χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας. Τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν χωρίς αυτό το φάρμακο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να παίρνετε Forxiga και επισκεφθείτε έναν γιατρό το ταχύτερο δυνατόν εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **απώλεια υπερβολικής ποσότητας σωματικών υγρών** (αφυδάτωση), που παρατηρείται όχι συχνά (μπορεί να εμφανιστεί σε έως 1 στα 100 άτομα).

Τα παρακάτω είναι σημεία αφυδάτωσης:

- πολύ ξηρό ή κολλώδες στόμα, αίσθημα έντονης δίψας
- υπερβολική υπνηλία ή κόπωση
- μειωμένος σχηματισμός ούρων ή απουσία ούρων
- ταχυπαλμία.

- **ουρολοιμωξη**, που παρατηρείται συχνά (μπορεί να εμφανιστεί σε έως 1 στα 10 άτομα).

Τα παρακάτω είναι σημεία σοβαρής λοίμωξης της ουροφόρου οδού:

- πυρετός και/ή ρίγη
- αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
- πόνος στη μέση ή στα πλευρά σας.

Αν και δεν είναι συχνό, εάν δείτε αίμα στα ούρα σας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή στο πλησιέστερο νοσοκομείο το ταχύτερο δυνατό εάν εμφανίσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **διαβητική κετοξέωση** - αυτή είναι συχνή σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 (μπορεί να εμφανιστεί σε έως 1 στα 10 άτομα) και σπάνια σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (μπορεί να εμφανιστεί σε έως 1 στα 1.000 άτομα)

Αυτά είναι τα σημεία της διαβητικής κετοξέωσης (βλέπε επίσης παράγραφο 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις):

- αυξημένα επίπεδα "κετονικών σωμάτων" στα ούρα ή στο αίμα σας
- αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία
- πόνος στο στομάχι
- υπερβολική δίψα
- ταχεία και βαθιά αναπνοή
- σύγχυση
- ασυνήθιστη υπνηλία ή κούραση
- μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα σας.
- ταχεία απώλεια βάρους

Αυτά μπορεί να εμφανιστούν ανεξάρτητα από τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα τη θεραπεία σας με το Forxiga.

- νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier, μια σοβαρή λοίμωξη του μαλακού ιστού των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν εμφανίσετε οποιεσδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία) – όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη

Τα παρακάτω είναι σημεία χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα:

- τρέμουλο, εφίδρωση, έντονο άγχος, ταχυκαρδία
- αίσθημα πείνας, πονοκέφαλος, μεταβολές στην όραση
- αλλαγή στη διάθεσή σας ή αίσθημα σύγχυσης.

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με την αντιμετώπιση των χαμηλών επιπέδων σακχάρου και τι πρέπει να κάνετε σε περίπτωση που εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω σημεία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Forxiga:

Συχνές

- γεννητική λοίμωξη (καντιντίαση) του πέους ή του κόλπου σας (τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν ερεθισμό, φαγούρα, ασυνήθιστες εκκρίσεις ή οσμή)
- πόνος στη μέση
- μεγαλύτερη ποσότητα ούρων από τη συνηθισμένη ή ανάγκη για συχνή ούρηση (συχνουρία)

- μεταβολές στην ποσότητα της χοληστερόλης ή των λιπιδίων στο αίμα σας (εμφανίζονται στις εξετάσεις)
- αυξήσεις του αριθμού των ερυθροκυττάρων στο αίμα σας (εμφανίζονται στις εξετάσεις)
- μειώσεις στην νεφρική κάθαρση κρεατινίνης (εμφανίζεται στις εξετάσεις)
- ζάλη
- εξάνθημα

Όχι συχνές

- δίψα
- δυσκοιλιότητα
- αφύπνιση κατά τη διάρκεια της νύκτας για ούρηση
- ξηροστομία
- μειωμένο σωματικό βάρος
- αυξήσεις στην κρεατινίνη ή την ουρία (εμφανίζεται στις εργαστηριακές αιματολογικές εξετάσεις)
- μειωμένη νεφρική λειτουργία

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Forxiga

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης, που αναφέρεται στις κυψέλες μετά το "EXP" ή στο κουτί μετά τη "ΛΗΞΗ". Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Forxiga

- Η δραστική ουσία είναι η δαπαγλιφλοζίνη.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) Forxiga 5 mg περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i), λακτόζη (βλέπε παράγραφο 2 "το Forxiga περιέχει λακτόζη"), κροσποβιδόνη (E1202), διοξείδιο του πυριτίου (E551), στεατικό μαγνήσιο (E470b).
 - επικάλυψη λεπτού υμενίου: πολυβινυλαλκοόλη (E1203), διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, τάλκης (E553b), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Forxiga και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Forxiga 5 mg είναι κίτρινα και στρογγυλά με διάμετρο 0,7 cm. Στη μια πλευρά φέρουν την ένδειξη "5" και στην άλλη πλευρά την ένδειξη "1427".

Τα δισκία Forxiga 5 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών αλουμινίου των 14, 28, ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε μη διάτρητες κυψέλες ημερολογιακού τύπου και των 30x1 ή 90x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μιας δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Γερμανία

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Ηνωμένο Βασίλειο

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontina del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245.73.00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Forxiga 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δαπαγλιφλοζίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Forxiga και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Forxiga
3. Πώς να πάρετε το Forxiga
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Forxiga
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Forxiga και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Forxiga

Το Forxiga περιέχει τη δραστική ουσία δαπαγλιφλοζίνη. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται "από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα".

- Τα φάρμακα αυτά λαμβάνονται από το στόμα για το διαβήτη.
- Τα φάρμακα αυτά δρουν μειώνοντας την ποσότητα σακχάρου (γλυκόζης) στο αίμα σας.

Το Forxiga χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω).

Ποια είναι η χρήση του Forxiga

Το Forxiga χρησιμοποιείται για έναν τύπο διαβήτη που ονομάζεται διαβήτης τύπου 2 - όπου ο οργανισμός σας δεν συνθέτει αρκετή ινσουλίνη ή δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει επαρκώς την ινσουλίνη που συνθέτει. Αυτό οδηγεί σε υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα σας. Το Forxiga δρα απομακρύνοντας την περίσσεια σακχάρου από το σώμα σας μέσω των ούρων σας.

Forxiga και άλλα φάρμακα για τον διαβήτη

Το Forxiga χρησιμοποιείται όταν ο διαβήτης σας τύπου 2 δεν ελέγχεται με δίαιτα και άσκηση.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να παίρνετε το Forxiga:

- μόνο του - σε περίπτωση που έχετε δυσανεξία στη μετφορμίνη.
- σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να ακολουθείτε τις συστάσεις για δίαιτα και άσκηση, που σας έδωσε ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Forxiga

Μην πάρετε το Forxiga:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δαπαγλιφλοζίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή μεταβείτε αμέσως στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- Εάν εμφανίσετε αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας, ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα σας ή ταχεία απώλεια βάρους.
- Τα παραπάνω συμπτώματα θα μπορούσαν να είναι σημείο "διαβητικής κετοξέωσης" – ένα σοβαρό, μερικές φορές απειλητικό για τη ζωή πρόβλημα που μπορεί να αποκτήσετε από τον διαβήτη εξαιτίας αυξημένων επιπέδων "κετονικών σωμάτων" στα ούρα ή το αίμα σας, που φαίνεται στις εξετάσεις.
- Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικής κετοξέωσης μπορεί να αυξηθεί με την παρατεταμένη νηστεία, την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, την αφυδάτωση, απότομες μειώσεις της δόσης της ινσουλίνης, ή εξαιτίας μεγαλύτερης ανάγκης λήψης ινσουλίνης λόγω μείζονος χειρουργικής επέμβασης ή σοβαρής ασθένειας.
- Όταν λαμβάνετε θεραπεία με Forxiga, μπορεί να εμφανιστεί διαβητική κετοξέωση ακόμα και εάν το σάκχαρο του αίματός σας είναι φυσιολογικό.

Εάν υποψιάζεστε ότι έχετε διαβητική κετοξέωση, επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο και μην πάρετε αυτό το φάρμακο.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Forxiga:

- σε περίπτωση που έχετε "διαβήτη τύπου 1" - ο τύπος που συνήθως ξεκινά όταν είστε νέοι και ο οργανισμός σας δεν παράγει καθόλου ινσουλίνη.
- σε περίπτωση που έχετε πρόβλημα με τους νεφρούς – ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να πάρετε ένα άλλο φάρμακο.
- σε περίπτωση που έχετε κάποιο πρόβλημα στο ήπαρ – ο γιατρός σας μπορεί να ξεκινήσει τη θεραπεία με χαμηλότερη δόση
- σε περίπτωση που έχετε ιστορικό σοβαρής καρδιακής νόσου ή σε περίπτωση που είχατε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- σε περίπτωση που παίρνετε φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής σας πίεσης (αντιυπερτασικά) και έχετε ιστορικό χαμηλής αρτηριακής πίεσης (υπότασης). Περισσότερες πληροφορίες δίνονται στην παρακάτω παράγραφο κάτω από «**Άλλα φάρμακα και Forxiga**»
- σε περίπτωση που έχετε πολύ υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας, τα οποία μπορεί να σας προκαλέσουν αφυδάτωση (απώλεια μεγάλης ποσότητας σωματικών υγρών). Τα πιθανά σημεία αφυδάτωσης αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4 . Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε το Forxiga εάν έχετε κάποιο από αυτά τα σημεία.
- σε περίπτωση που έχετε ή εμφανίσετε ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), εμετό ή πυρετό ή σε περίπτωση που δεν είστε σε θέση να φάτε ή να πιείτε. Αυτές οι καταστάσεις μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να διακόψετε τη λήψη του Forxiga μέχρι να αναρρώσετε, προκειμένου να μην προκληθεί αφυδάτωση.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συχνά λοιμώξεις της ουροφόρου οδού.
- σε περίπτωση που είστε ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερης, δεν πρέπει να αρχίσετε τη λήψη του Forxiga.
- σε περίπτωση που παίρνετε κάποιο άλλο φάρμακο για το διαβήτη, που περιέχει "πιογλιταζόνη", δεν πρέπει να αρχίσετε να λαμβάνετε το Forxiga.
- σε περίπτωση που έχετε αυξημένες ποσότητες ερυθροκυττάρων στο αίμα σας, οι οποίες παρατηρήθηκαν στις εξετάσεις.

Όπως όλοι οι διαβητικοί ασθενείς είναι σημαντικό να ελέγχετε τα πόδια σας τακτικά και να ακολουθείτε κάθε συμβουλή σχετική με τη φροντίδα των ποδιών που σας έχει δοθεί από τον επαγγελματία υγείας σας.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στη δική σας περίπτωση (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Forxiga.

Απευθυνθείτε στον γιατρό αμέσως, εάν παρουσιάσετε συμπτώματα άλγους, ευαισθησίας, ερυθρότητας ή οιδήματος των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού σε συνδυασμό με πυρετό ή γενικό αίσθημα αδιαθεσίας. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να υποδηλώνουν την παρουσία μιας σπάνιας αλλά σοβαρής ή ακόμα και απειλητικής για τη ζωή λοίμωξης, που ονομάζεται νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier και καταστρέφει τον ιστό κάτω από το δέρμα. Η γάγγραινα του Fournier πρέπει να αντιμετωπιστεί αμέσως με θεραπεία.

Νεφρική λειτουργία

Πρέπει να ελέγχονται οι νεφροί σας προτού ξεκινήσετε να παίρνετε και ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

Γλυκόζη ούρων

Λόγω του τρόπου λειτουργίας του Forxiga, η εξέταση των ούρων σας θα είναι θετική για την παρουσία σακχάρου, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Παιδιά και έφηβοι

Το Forxiga δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Forxiga

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας ιδίως:

- σε περίπτωση που παίρνετε ένα φάρμακο, που χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση νερού από τον οργανισμό (διουρητικό). Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Forxiga. Τα πιθανά σημεία μεγάλης απώλειας υγρών από το σώμα σας αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4.
- σε περίπτωση που έχετε διαβήτη τύπου 2 και παίρνετε άλλα φάρμακα, τα οποία μειώνουν την ποσότητα σακχάρου στο αίμα σας όπως ινσουλίνη ή κάποιο φάρμακο "σουλφονουλουρίας". Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί να μειώσει τη δόση αυτών των φαρμάκων, για να αποτρέψει την εμφάνιση χαμηλών επιπέδων σακχάρου (υπογλυκαιμίας).

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν μείνετε έγκυος, δεδομένου ότι δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο ελέγχου του σακχάρου στο αίμα σας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σε περίπτωση που επιθυμείτε να θηλάσετε ή θηλάζετε, πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Μη χρησιμοποιείτε το Forxiga εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το φάρμακο αυτό εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Forxiga δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η λήψη αυτού του φαρμάκου με άλλα φάρμακα που ονομάζονται σουλφονουλουρίες ή με ινσουλίνη μπορεί να προκαλέσει πολύ χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (υπογλυκαιμία), γεγονός που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως τρέμουλο, εφίδρωση και μεταβολές της όρασης και μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανές.

Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα, εάν αισθανθείτε ζάλη ενώ παίρνετε το Forxiga.

Το Forxiga περιέχει λακτόζη

Το Forxiga περιέχει λακτόζη (σάκχαρο του γάλακτος). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Forxiga

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Ποια είναι η δόση

Εάν παίρνετε το Forxiga για διαβήτη τύπου 2:

- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 10 mg καθημερινά.
- Ο γιατρός σας μπορεί να ξεκινήσει τη θεραπεία σας με μια δόση των 5 mg, εάν έχετε πρόβλημα με το σκύτι σας.
- Ο γιατρός σας θα χορηγήσει την περιεκτικότητα που είναι κατάλληλη για την περίπτωσή σας.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με μισό ποτήρι νερό.
- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο με ή χωρίς τροφή.
- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο οποιαδήποτε ώρα της ημέρας. Ωστόσο, προσπαθήστε να παίρνετε το δισκίο σας την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αυτός ο τρόπος θα σας βοηθήσει να θυμάστε να το παίρνετε.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει το Forxiga σε συνδυασμό με άλλο(α) φάρμακο(α) για τη μείωση της ποσότητας του σακχάρου στο αίμα σας. Θυμηθείτε να πάρετε αυτό(ά) το(α) άλλο(α) φάρμακο(α) σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας για να επιτύχετε τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα για την υγεία σας.

Η διατροφή και η άσκηση μπορούν να βοηθήσουν τον οργανισμό σας να χρησιμοποιεί καλύτερα το σάκχαρο του αίματος. Είναι σημαντικό να παραμείνετε σε οποιοδήποτε πρόγραμμα δίαιτας και άσκησης έχει συστήσει ο γιατρός σας ενώ παίρνετε το Forxiga.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Forxiga από την κανονική

Αν πάρετε περισσότερα δισκία Forxiga από όσο πρέπει, ενημερώστε αμέσως έναν γιατρό ή επισκεφθείτε αμέσως ένα νοσοκομείο. Να έχετε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Forxiga

Οι ενέργειες που πρέπει να γίνουν σε περίπτωση που ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο εξαρτώνται από το χρόνο που έχει παρέλθει μέχρι την επόμενη δόση σας.

- Εάν απομένουν 12 ώρες ή περισσότερο μέχρι την επόμενη δόση σας, να πάρετε τη δόση του Forxiga αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.
- Εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση σας, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση Forxiga για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε Forxiga

Μην σταματήσετε να παίρνετε Forxiga χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας. Τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν χωρίς αυτό το φάρμακο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να παίρνετε Forxiga και επισκεφθείτε έναν γιατρό το ταχύτερο δυνατόν εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **απώλεια υπερβολικής ποσότητας σωματικών υγρών** (αφυδάτωση), που παρατηρείται όχι συχνά (μπορεί να εμφανιστεί σε έως 1 στα 100 άτομα).

Τα παρακάτω είναι σημεία αφυδάτωσης:

- πολύ ξηρό ή κολλώδες στόμα, αίσθημα έντονης δίψας
- υπερβολική υπνηλία ή κόπωση
- μειωμένος σχηματισμός ούρων ή απουσία ούρων
- ταχυπαλμία.

- **ουρολοιμώξη**, που παρατηρείται συχνά (μπορεί να εμφανιστεί σε έως 1 στα 10 άτομα).

Τα παρακάτω είναι σημεία σοβαρής λοίμωξης της ουροφόρου οδού:

- πυρετός και/ή ρίγη
- αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
- πόνος στη μέση ή στα πλευρά σας.

Αν και δεν είναι συχνό, εάν δείτε αίμα στα ούρα σας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή στο πλησιέστερο νοσοκομείο το ταχύτερο δυνατό εάν εμφανίσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **διαβητική κετοξέωση** - αυτή είναι σπάνια σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (μπορεί να εμφανιστεί σε έως 1 στα 1.000 άτομα)

Αυτά είναι τα σημεία της διαβητικής κετοξέωσης (βλέπε επίσης παράγραφο 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις):

- αυξημένα επίπεδα "κετονικών σωμάτων" στα ούρα ή στο αίμα σας
- αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία
- πόνος στο στομάχι
- υπερβολική δίψα
- ταχεία και βαθιά αναπνοή
- σύγχυση
- ασυνήθιστη υπνηλία ή κούραση
- μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα σας.
- ταχεία απώλεια βάρους

Αυτά μπορεί να εμφανιστούν ανεξάρτητα από τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα τη θεραπεία σας με το Forxiga.

- νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier, μια σοβαρή λοίμωξη του μαλακού ιστού των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν εμφανίσετε οποιεσδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία) – όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη

Τα παρακάτω είναι σημεία χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα:

- τρέμουλο, εφίδρωση, έντονο άγχος, ταχυκαρδία
- αίσθημα πείνας, πονοκέφαλος, μεταβολές στην όραση
- αλλαγή στη διάθεσή σας ή αίσθημα σύγχυσης.

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με την αντιμετώπιση των χαμηλών επιπέδων σακχάρου και τι πρέπει να κάνετε σε περίπτωση που εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω σημεία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Forxiga:

Συχνές

- γεννητική λοίμωξη (καντιντίαση) του πέους ή του κόλπου σας (τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν ερεθισμό, φαγούρα, ασυνήθιστες εκκρίσεις ή οσμή)
- πόνος στη μέση
- μεγαλύτερη ποσότητα ούρων από τη συνηθισμένη ή ανάγκη για συχνή ούρηση (συχνουρία)
- μεταβολές στην ποσότητα της χοληστερόλης ή των λιπιδίων στο αίμα σας (εμφανίζονται στις εξετάσεις)
- αυξήσεις του αριθμού των ερυθροκυττάρων στο αίμα σας (εμφανίζονται στις εξετάσεις)
- μειώσεις στην νεφρική κάθαρση κρεατινίνης (εμφανίζεται στις εξετάσεις)
- ζάλη
- εξάνθημα

Όχι συχνές

- δίψα
- δυσκοιλιότητα
- αφύπνιση κατά τη διάρκεια της νύκτας για ούρηση
- ξηροστομία
- μειωμένο σωματικό βάρος
- αυξήσεις στην κρεατινίνη ή την ουρία (εμφανίζεται στις εργαστηριακές αιματολογικές εξετάσεις)
- μειωμένη νεφρική λειτουργία

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Forxiga

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης, που αναφέρεται στις κυψέλες μετά το "EXP" ή στο κουτί μετά τη "ΛΗΞΗ". Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Forxiga

- Η δραστική ουσία είναι η δαπαγλιφλοζίνη.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) Forxiga 10 mg περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 10 mg δαπαγλιφλοζίνης.

- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i), λακτόζη (βλέπε παράγραφο 2 "το Forxiga περιέχει λακτόζη"), κροσποβιδόνη (E1202), διοξείδιο του πυριτίου (E551), στεατικό μαγνήσιο (E470b).
 - επικάλυψη λεπτού υμενίου: πολυβινυλαλκοόλη (E1203), διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, τάλκης (E553b), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Forxiga και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Forxiga 10 mg είναι κίτρινα και σχήματος ρόμβου με διαγώνιους περίπου 1,1 x 0,8 cm. Στη μια πλευρά φέρουν την ένδειξη "10" και στην άλλη πλευρά την ένδειξη "1428".

Τα δισκία Forxiga 10 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών αλουμινίου των 14, 28, ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε μη διάτρητες κυψέλες ημερολογιακού τύπου και των 30x1 ή 90x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μιας δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Γερμανία

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Ηνωμένο Βασίλειο

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontina del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245.73.00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija**United Kingdom**

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.