ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Forxiga 5 mg compresse rivestite con film
Forxiga 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Forxiga 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin.

Eccipiente con effetto noto
Ogni compressa da 5 mg contiene 25 mg di lattosio.

Forxiga 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 10 mg di dapagliflozin.

Eccipiente con effetto noto
Ogni compressa da 10 mg contiene 50 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Forxiga 5 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, gialle, biconvesse, rotonde con un diametro di 0,7 cm, con impresso "5" su un lato e "1427" sull'altro lato.

Forxiga 10 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, gialle, biconvesse, a forma di diamante con diagonale approssimativamente di 1,1 x 0,8 cm, con impresso "10" su un lato e "1428" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diabete mellito di tipo 2

Forxiga è indicato in pazienti adulti e bambini dai 10 anni di età in su, non adeguatamente controllati per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio

- in monoterapia quando l'impiego di metformina è ritenuto inappropriato a causa di intolleranza.
- in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete di tipo 2.

Per i risultati degli studi rispetto alle associazioni con altri medicinali, agli effetti sul controllo glicemico, agli eventi cardiovascolari e renali, e alle popolazioni studiate, vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

Insufficienza cardiaca

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Forxiga è indicato negli adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica.

Malattia renale cronica

Forxiga è indicato negli adulti per il trattamento della malattia renale cronica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Diabete mellito di tipo 2
La dose raccomandata è di 10 mg di dapagliflozin una volta al giorno.

Quando dapagliflozin è utilizzato in associazione con insulina o un medicinale insulino secretagogo, come una sulfanilurea, per ridurre il rischio di ipoglicemia si può considerare la somministrazione di una dose più bassa di insulina o del medicinale insulino segretagogo (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Insufficienza cardiaca
La dose raccomandata è di 10 mg di dapagliflozin una volta al giorno.

Malattia renale cronica
La dose raccomandata è 10 mg di dapagliflozin una volta al giorno.

Popolazioni speciali
Compromissione renale
Non è richiesto alcun adeguamento della dose sulla base della funzionalità renale.

Nei pazienti con GFR < 25 mL/min, a causa della limitata esperienza, non è raccomandato iniziare il trattamento con dapagliflozin.

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, l'efficacia ipoglicemizzante di dapagliflozin è ridotta quando la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è < 45 mL/min, ed è probabilmente assente nei pazienti con insufficienza renale grave. Pertanto, nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, se la GFR scende al di sotto di 45 mL/min, se è necessario un ulteriore controllo glicemico, deve essere preso in considerazione un ulteriore trattamento ipoglicemizzante (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica
Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. In pazienti con compromissione epatica grave, è raccomandata una dose di partenza di 5 mg. Se ben tollerata, la dose può essere aumentata a 10 mg (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Anziani (≥ 65 anni)
Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in base all'età.

Popolazione pediatrica
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 nei bambini dai 10 anni di età in su (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Non sono disponibili dati per i bambini di età inferiore ai 10 anni.

La sicurezza e l'efficacia di dapagliflozin per il trattamento dell'insufficienza cardiaca o per il trattamento della malattia renale cronica nei bambini < 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Forxiga può essere assunto per via orale una volta al giorno indipendentemente dai pasti in ogni momento della giornata. Le compresse vanno deglutite intere.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generale

Dapagliflozin non deve essere usato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 (vedere "Chetoacidosi Diabetica" al paragrafo 4.4).

Compromissione renale

In pazienti con GFR < 25 mL/min, a causa dell'esperienza limitata, non è raccomandato iniziare il trattamento con dapagliflozin.

L'efficacia ipoglicemizzante di dapagliflozin dipende dalla funzione renale, ed è ridotta in pazienti con GFR < 45 mL/min ed è praticamente assente in pazienti con una compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2).

In uno studio condotto in pazienti con diabete mellito di tipo 2 con compromissione renale moderata (GFR < 60 mL/min), una maggiore proporzione di pazienti trattati con dapagliflozin ha avuto reazioni avverse quali aumento di creatinina, fosforo, ormone paratiroideo (PTH) e ipotensione, rispetto al placebo.

Compromissione epatica

C'è un'esperienza limitata in studi clinici in pazienti con compromissione epatica. L'esposizione a dapagliflozin è aumentata in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Uso nei pazienti a rischio di deplezione di volume, e/o ipotensione

Grazie al suo meccanismo d'azione, dapagliflozin aumenta la diuresi che può portare ad una modesta riduzione della pressione sanguigna osservata negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1). Quest'ultima può essere più pronunciata in pazienti con concentrazioni molto elevate di glucosio nel sangue.

Deve essere usata cautela nei pazienti per i quali un calo della pressione sanguigna indotto da dapagliflozin può rappresentare un rischio, come pazienti in terapia antipertensiva con una storia di ipotensione o pazienti anziani.

In caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume (ad esempio malattie gastrointestinali), è raccomandato un attento monitoraggio dello stato di volume (ad esempio visita medica, misurazioni della pressione sanguigna, esami di laboratorio che includono l'ematocrito e degli elettroliti). E' raccomandata la temporanea interruzione del trattamento con dapagliflozin per i pazienti che sviluppano deplezione di volume finchè la deplezione non viene corretta (vedere paragrafo 4.8).

Chetoacidosi Diabetica

Sono stati riportati rari casi, inclusi casi potenzialmente letali e fatali, di chetoacidosi diabetica (CAD) in pazienti in trattamento con inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), incluso dapagliflozin. In un certo numero di segnalazioni, la condizione clinica si è presentata in maniera atipica, con solo un moderato aumento dei livelli ematici di glucosio, inferiori a 14 mmol/L (250 mg/dL).

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà a respirare, confusione, insolita fatica o sonnolenza. Se si verificano questi sintomi, i pazienti devono essere valutati immediatamente per la chetoacidosi, indipendentemente dai livelli ematici di glucosio.

Nei pazienti in cui si sospetta o viene diagnosticata la CAD, il trattamento con dapagliflozin deve essere interrotto immediatamente.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti ricoverati in ospedale per procedure chirurgiche maggiori o malattie gravi in fase acuta. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei chetoni. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è preferibile rispetto a quella nelle urine.
Il trattamento con dapagliflozin può essere ripreso quando i valori dei chetoni sono normali e le condizioni del paziente si sono stabilizzate.

Prima di iniziare il trattamento con dapagliflozin, devono essere presi in considerazione i fattori nell'anamnesi del paziente che possano predisporre alla chetoacidosi.

I pazienti che possono essere a più alto rischio di CAD comprendono pazienti con una bassa riserva funzionale delle beta cellule (ad es. pazienti con diabete di tipo 2 con peptide C basso o diabete autoimmune latente dell'adulto (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) oppure pazienti con storia di pancreatite), pazienti con condizioni che comportano una ridotta assunzione di cibo o una severa disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti con un aumentato fabbisogno insulinico a causa di patologia acuta, intervento chirurgico o abuso di alcool. Gli inibitori SGLT2 devono essere usati con cautela in questi pazienti.

La ripresa del trattamento con inibitori di SGLT2 in pazienti con precedente CAD non è raccomandata, a meno che non sia stato identificato un altro fattore scatenante e questo sia stato risolto.

Negli studi sul diabete mellito di tipo 1 con dapagliflozin, la CAD è stata riportata con una frequenza comune.
Dapagliflozin non deve essere utilizzato per il trattamento in pazienti con diabete di tipo 1.

<u>Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)</u>

Successivamente all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di fascite necrotizzante del perineo (nota anche come gangrena di Fournier) in pazienti di sesso femminile e maschile trattati con inibitori del SGLT2 (vedere paragrafo 4.8). Si tratta di un evento raro ma grave e potenzialmente letale che richiede interventi chirurgici e terapie antibiotiche urgenti.

I pazienti devono essere invitati a contattare il medico se manifestano una combinazione di sintomi di dolore, dolorabilità, eritema o tumefazione nella zona genitale o perineale, in associazione a febbre o malessere. Va ricordato che la fascite necrotizzante può essere preceduta da un'infezione urogenitale o un ascesso perineale. Qualora si sospetti la gangrena di Fournier, è opportuno interrompere Forxiga e avviare un trattamento immediato (comprendente antibiotici e rimozione chirurgica dei tessuti).

<u>Infezioni delle vie urinarie</u>

L'escrezione urinaria di glucosio può essere associata ad un aumentato rischio di infezione delle vie urinarie; pertanto, si deve considerare la temporanea interruzione di dapagliflozin durante il trattamento della pielonefrite o della sepsi urinaria.

<u>Anziani (≥ 65anni)</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti anziani possono essere maggiormente a rischio di deplezione di volume e hanno più probabilità di essere trattati con diuretici.

I pazienti anziani hanno più probabilità di avere una funzione renale ridotta e/o di essere trattati con medicinali antipertensivi che possono causare modifiche della funzione renale come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I (ACE, *angiotensin converting enzyme*) ed i bloccanti del recettore dell'angiotensina II tipo 1 (ARB, *angiotensin receptor blockers*). Le stesse raccomandazioni per la funzione renale valgono per i pazienti anziani come per tutti i pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

Insufficienza cardiaca

L'esperienza con dapagliflozin nelle classi NYHA IV è limitata.

Cardiomiopatia infiltrativa

I pazienti con cardiomiopatia infiltrativa non sono stati studiati.

Malattia renale cronica

Per il trattamento della malattia renale cronica in pazienti senza diabete che non hanno albuminuria, non c'è esperienza con dapagliflozin. I pazienti con albuminuria possono trarre maggiori benefici dal trattamento con dapagliflozin.

Amputazioni a carico degli arti inferiori

È stato osservato un aumento dei casi di amputazione a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) in studi clinici a lungo termine con diabete mellito di tipo 2 condotti con degli inibitori di SGLT2. Non è noto se ciò costituisca un effetto di classe. È importante consigliare i pazienti con diabete di eseguire regolarmente in maniera preventiva la cura dei piedi.

Esami delle urine

A causa del suo meccanismo d'azione, i pazienti che assumono Forxiga, risulteranno positivi al test del glucosio nelle urine.

Lattosio

Le compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale della lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici
Dapagliflozin può aumentare l'effetto diuretico dei diuretici tiazidici e dell'ansa e può incrementare il rischio di disidratazione e ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Insulina e medicinali secretagoghi dell'insulina
L'insulina e i medicinali secretagoghi dell'insulina, come le sulfaniluree, causano ipoglicemia. Pertanto, può essere richiesta una dose più bassa di insulina o di un medicinale insulino secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia quando vengono utilizzati in associazione con dapagliflozin nei pazienti con diabete di tipo 2 (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Interazioni farmacocinetiche

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dapagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla UDP glucuronosiltransferasi 1A9 (UGT1A9).

In studi *in vitro,* dapagliflozin non ha inibito né il citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, né ha indotto il CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Pertanto, non ci si aspetta che dapagliflozin alteri la clearance metabolica di medicinali co-somministrati che sono metabolizzati da questi enzimi.

Effetto di altri medicinali su dapagliflozin

Studi di interazione condotti in soggetti sani, utilizzando principalmente un disegno a dose singola, suggeriscono che il profilo farmacocinetico di dapagliflozin non è alterato da metformina, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, idroclorotiazide, bumetanide, valsartan o simvastatina.

In seguito alla co-somministrazione di dapagliflozin con rifampicina (un induttore di diversi trasportatori attivi e di enzimi che metabolizzano medicinali) è stata osservata una riduzione del 22% nell'esposizione sistemica di dapagliflozin (AUC), ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Non è atteso un effetto clinicamente rilevante con altri induttori (ad es. carbamazepina, fenitoina, fenobarbital).

In seguito alla co-somministrazione di dapagliflozin con acido mefenamico (un inibitore del UGT1A9), è stato osservato un incremento del 55% nell'esposizione sistemica di dapagliflozin, ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose.

Effetto di dapagliflozin su altri medicinali

Dapagliflozin può aumentare l'escrezione renale di litio e i livelli ematici di litio possono diminuire. Dopo l'inizio di dapagliflozin e le modifiche della dose, la concentrazione sierica di litio deve essere monitorata più frequentemente. Si prega di indirizzare il paziente al medico che ha prescritto il litio per monitorare la concentrazione sierica del litio.

In studi di interazione condotti in soggetti sani, utilizzando principalmente un disegno a dose singola, dapagliflozin non ha alterato i profili farmacocinetici di metformina, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, idroclorotiazide, bumetanide, valsartan, digossina (un substrato della glicoproteina P, P-gp) o warfarin (S-warfarin, un substrato del CYP2C9) né gli effetti anticoagulanti di warfarin misurati attraverso l'INR. L'associazione di una dose singola di dapagliflozin 20 mg e simvastatina (un substrato del CYP3A4) ha determinato un aumento del 19% dell'AUC di simvastatina e un incremento del 31% dell'AUC di simvastatina acida. L'aumento delle esposizioni a simvastatina e simvastatina acida non è considerato clinicamente rilevante.

Interferenza con l'analisi del 1,5-anidro-glucitolo (1,5 AG)

Il monitoraggio del controllo glicemico attraverso l'analisi del 1,5 AG non è raccomandato in quanto le misurazioni del 1,5 AG non sono attendibili nella valutazione del controllo glicemico nei pazienti che assumono inibitori del SGLT2. Si consiglia l'uso di metodi alternativi per monitorare il controllo glicemico.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di dapagliflozin in donne in gravidanza. Studi su ratti hanno mostrato tossicità durante la fase di sviluppo dei reni che corrisponde al secondo e al terzo trimestre di gravidanza nell'essere umano (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, l'uso di dapagliflozin non è raccomandato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con dapagliflozin deve essere interrotto.

Allattamento

Non è noto se dapagliflozin e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di dapagliflozin/metaboliti nel latte, nonché effetti farmacologicamente mediati nella progenie allattata (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Dapagliflozin non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto di dapagliflozin sulla fertilità non è stato studiato nell'uomo. In ratti maschi e femmine, dapagliflozin non ha mostrato effetti sulla fertilità a qualsiasi dose testata.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Forxiga non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti del rischio di ipoglicemia quando dapagliflozin è usato in associazione con una sulfanilurea o l'insulina.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Diabete mellito di tipo 2
Negli studi clinici nel diabete di tipo 2, più di 15.000 pazienti sono stati trattati con dapagliflozin.

La valutazione primaria di sicurezza e tollerabilità è stata condotta in un'analisi aggregata predefinita di 13 studi a breve termine (fino a 24 settimane) controllati con placebo, con 2.360 soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg e 2.295 trattati con placebo.

Nello studio di dapagliflozin sugli esiti cardiovascolari nel diabete mellito di tipo 2 (studio DECLARE, vedere paragrafo 5.1), 8.574 pazienti hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e 8.569 hanno ricevuto placebo per un tempo medio di esposizione di 48 mesi. In totale, ci sono stati 30.623 pazienti-anno di esposizione a dapagliflozin.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate attraverso gli studi clinici sono state le infezioni genitali.

Insufficienza cardiaca
Nello studio sui risultati cardiovascolari di dapagliflozin in pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (studio DAPA-HF), 2.368 pazienti sono stati trattati con dapagliflozin 10 mg e 2.368 pazienti con placebo per un tempo di esposizione mediano di 18 mesi. La popolazione dei pazienti comprendeva pazienti con diabete mellito di tipo 2 e pazienti senza diabete, e pazienti con eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m^2. Nello studio sui risultati cardiovascolari di dapagliflozin in pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ventricolare sinistra > 40% (DELIVER), 3.126 pazienti sono stati trattati con dapagliflozin 10 mg e 3.127 pazienti con placebo per un tempo di esposizione

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

mediano di 27 mesi. La popolazione dei pazienti comprendeva pazienti con diabete mellito di tipo 2 e pazienti senza diabete, e pazienti con eGFR ≥ 25 mL/min/1,73 m^2.

Il profilo di sicurezza complessivo di dapagliflozin nei pazienti con insufficienza cardiaca è stato coerente con il noto profilo di sicurezza di dapagliflozin.

Malattia renale cronica
I risultati dello studio renale di dapagliflozin (DAPA-CKD), condotto in pazienti con malattia renale cronica, 2.149 pazienti sono stati trattati con dapagliflozin 10 mg e 2.149 pazienti con placebo per un tempo di esposizione mediano di 27 mesi. La popolazione di pazienti includeva pazienti con diabete mellito di tipo 2 e senza diabete, con eGFR da ≥ 25 a ≤ 75 mL/min/1,73 m^2 e albuminuria (rapporto creatinina albumina urinaria [ACR] ≥ 200 e ≤ 5000 mg/g). Il trattamento veniva continuato se l'eGFR scendeva a livelli inferiori a 25 mL/min/1,73 m^2.

Nei pazienti con malattia renale cronica, il profilo di sicurezza complessivo di dapagliflozin era coerente con il profilo di sicurezza noto di dapagliflozin.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate in studi clinici controllati con placebo e sorveglianza successiva all'immissione in commercio. Nessuna è risultata correlata alla dose. Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi (SOC). Le categorie di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse osservate in studi clinici controllati con placebo[a] e nell'esperienza successiva all'immissione in commercio

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune[*]**	**Non comune[**]**	**Raro**	**Molto raro**
Infezioni ed infestazioni		Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate[*,b,c] Infezione delle vie urinarie[*,b,d]	Infezione micotica[**]		Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)[b,i]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (quando usato con SU o insulina)[b]		Deplezione di volume[b,e] Sete[**]	Chetoacidosi Diabetica (quando usata nel diabete mellito di tipo 2)[b,i,k]	
Patologie del sistema nervoso		Capogiro			
Patologie gastrointestinali			Stipsi[**] Bocca secca[**]		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea[j]			Angioedema

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale[*]			
Patologie renali e urinarie		Disuria Poliuria[*,f]	Nicturia[**]		Nefrite tubulo-interstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Prurito vulvovaginale[*] [*] Prurito genitale[**]		
Esami diagnostici		Ematocrito aumentato[g] Clearance renale della creatinina ridotta durante il trattamento iniziale[b] Dislipidemia[h]	Creatinina ematica aumentata durante il trattamento iniziale[**,b] Urea ematica aumentata[**] Peso diminuito[**]		

[a]La tabella contiene i dati raccolti fino a 24 settimane (a breve termine), a prescindere della terapia di salvataggio glicemica.
[b]Per maggiori informazioni, vedere la sottosezione corrispondente, riportata di seguito.
[c]Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate includono, ad es., i termini preferiti predefiniti: infezione micotica vulvovaginale, infezione della vagina, balanite, infezione genitalemicotica, candidiasi vulvovaginale, vulvovaginite, balanite da Candida, candidiasi genitale, infezione genitale, infezione genitale maschile, infezione del pene, vulvite, vaginite batterica, ascesso della vulva.
[d]Infezione delle vie urinarie include i seguenti termini preferiti elencati secondo la frequenza riportata: infezione delle vie urinarie, cistite, infezioni delle vie urinarie da *Escherichia*, infezione dell'apparato genitourinario, pielonefrite, trigonite, uretrite, infezioni del rene e prostatite.
[e]La deplezione di volume include, ad es,. i termini preferiti predefiniti: disidratazione, ipovolemia, ipotensione.
[f]Poliuria include i termini preferiti: pollachiuria, poliuria, produzione di urina aumentata.
[g]Le variazioni medie dal basale dell'ematocrito sono state 2,30% per dapagliflozin 10 mg vs -0,33% per il placebo. Valori dell'ematocrito >55% sono stati riportati nel 1,3% dei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg vs 0,4% dei soggetti trattati con placebo.
[h]La variazione percentuale media dal basale per dapagliflozin 10 mg vs placebo, è stata rispettivamente: colesterolo totale 2,5% vs 0,0%; colesterolo HDL 6,0% vs 2,7%; colesterolo LDL 2,9% vs -1,0%; trigliceridi -2,7% vs -0,7%.
[i]Vedere paragrafo 4.4.
[j]La reazione avversa è stata identificata tramite la sorveglianza successiva all'immissione in commercio. L'eruzione cutanea include i seguenti termini preferiti, elencati in ordine di frequenza negli studi clinici: eruzione cutanea, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, esantema pustoloso, eruzione cutanea vescicolare ed esantema eritematoso. Negli studi clinici controllati con controllo attivo e con placebo (dapagliflozin, N=5936, qualsiasi controllo, N=3403), la frequenza di eruzione cutanea è risultata simile, rispettivamente, per dapagliflozin (1,4%) e qualsiasi controllo (1,4%).
[k]Riportata nello studio sugli esiti cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 (DECLARE). La frequenza è basata su tasso annuale.
[*]Segnalata nel ≥ 2% dei soggetti e ≥ 1% e più e in almeno 3 e più soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg rispetto al placebo.
[**]Segnalata dallo sperimentatore come possibilmente correlata, probabilmente correlata o correlata al trattamento in studio e riportata in ≥ 0,2% dei soggetti e ≥ 0,1% e più ed in almeno 3 e più soggetti trattati con 10 mg di dapagliflozin rispetto al placebo.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Vulvovaginite, balanite ed infezioni genitali correlate

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nel pool dei 13 studi di sicurezza aggregati, vulvovaginiti, balaniti ed infezioni genitali correlate sono state riportate nel 5,5% e nello 0,6% dei soggetti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. La maggior parte delle infezioni sono state da lievi a moderate, e i soggetti hanno risposto ad un iniziale ciclo di trattamento e raramente si sono risolte con l'interruzione dal trattamento di dapagliflozin. Queste infezioni sono state più frequenti nelle donne (8,4% e 1,2% per dapagliflozin e placebo, rispettivamente), e i soggetti con una storia pregressa avevano più probabilità di avere un'infezione ricorrente.

Nello studio DECLARE il numero di pazienti con eventi avversi seri di infezioni genitali sono stati pochi e bilanciati: 2 pazienti in ciascun gruppo di dapagliflozin e placebo.

Nello studio DAPA-HF, nessun paziente ha segnalato eventi avversi gravi di infezioni genitali nel gruppo dapagliflozin e uno nel gruppo placebo. Ci sono stati 7 (0,3%) pazienti con eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento a causa di infezioni genitali nel gruppo dapagliflozin e nessuno nel gruppo placebo. Nello studio DELIVER, un paziente (<0,1%) in ciascun gruppo di trattamento ha riportato un evento avverso grave di infezioni genitali. Ci sono stati 3 (0,1%) pazienti con eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento a causa di infezioni genitali nel gruppo dapagliflozin e nessuno nel gruppo placebo.

Nello studio DAPA-CKD, ci sono stati 3 (0,1%) pazienti con eventi avversi di infezioni genitali gravi, nel gruppo dapagliflozin e nessuno nel gruppo placebo. Ci sono stati 3 (0,1%) pazienti con eventi avversi che hanno portato all'interruzione a causa di infezioni genitali nel gruppo dapagliflozin e nessuno nel gruppo placebo. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi di infezioni genitali o eventi avversi che hanno portato all'interruzione a causa di infezioni genitali per nessun paziente senza diabete.

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)
Successivamente all'immissione in commercio, sono stati segnalati casi di gangrena di Fournier in pazienti trattati con inibitori del SGLT2, incluso dapagliflozin (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio DECLARE con 17.160 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e un tempo di esposizione mediana di 48 mesi, sono stati riportati un totale di 6 casi di gangrena di Fournier, uno nel gruppo trattato con dapagliflozin e 5 nel gruppo con placebo.

Ipoglicemia
La frequenza di ipoglicemia dipendeva dal tipo di terapia di base impiegata negli studi clinici con diabete mellito.

Negli studi di dapagliflozin in monoterapia, come associazione aggiuntiva a metformina o come associazione aggiuntiva a sitagliptin (con o senza metformina), la frequenza degli episodi minori di ipoglicemia è stata simile (< 5%) tra i gruppi di trattamento, compreso il placebo fino a 102 settimane di trattamento. In tutti gli studi, gli eventi maggiori di ipoglicemia sono stati non comuni e comparabili tra i gruppi trattati con dapagliflozin o placebo. Studi sulle terapie aggiuntive con sulfanilurea e insulina hanno riscontrato tassi più alti di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.5).

In uno studio di associazione aggiuntiva alla glimepiride, alle settimane 24 e 48 sono stati segnalati episodi minori di ipoglicemia più frequentemente nel gruppo trattato con dapagliflozin 10 mg più glimepiride (6,0% e 7,9%, rispettivamente), rispetto al gruppo trattato con placebo più glimepiride (2,1% e 2,1%, rispettivamente).

In uno studio di associazione aggiuntiva all'insulina, sono stati segnalati episodi di ipoglicemia maggiore nello 0,5% e 1,0% dei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg più insulina rispettivamente alle settimane 24 e 104, e nello 0,5% dei soggetti del gruppo trattato con placebo più insulina alle settimane 24 e 104. Sono stati segnalati episodi di ipoglicemia minore alle settimane 24 e 104, rispettivamente nel 40,3% e 53,1% dei soggetti che avevano ricevuto dapagliflozin 10 mg più insulina e nel 34,0% e 41,6% dei soggetti che avevano ricevuto placebo più insulina.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In uno studio di associazione aggiuntiva alla metformina e a una sulfanilurea fino a 24 settimane, non sono stati segnalati episodi di ipoglicemia maggiore. Episodi di ipoglicemia minore sono stati riportati nel 12,8% dei soggetti che avevano ricevuto dapagliflozin 10 mg più metformina e una sulfanilurea e nel 3,7% dei soggetti che avevano ricevuto placebo più metformina e una sulfanilurea.

Nello studio DECLARE, non è stato osservato alcun aumento del rischio di ipoglicemia severa con terapia di dapagliflozin in confronto al placebo. Eventi di ipoglicemia severa sono stati riportati in 58 (0,7%) pazienti trattati con dapagliflozin e 83 (1,0%) pazienti trattati con placebo.

Nello studio DAPA-HF, gli eventi di ipoglicemia maggiore sono stati segnalati in 4 (0,2%) pazienti in entrambi i gruppi di trattamento con dapagliflozin e placebo. Nello studio DELIVER, gli eventi maggiori di ipoglicemia sono stati segnalati in 6 (0,2%) pazienti nel gruppo dapagliflozin e in 7 (0,2%) nel gruppo placebo. Gli eventi maggiori di ipoglicemia sono stati osservati solo in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Nello studio DAPA-CKD, sono stati osservati eventi maggiori di ipoglicemia in 14 (0,7%) pazienti nel gruppo dapagliflozin e 28 (1,3%) pazienti nel gruppo placebo e osservati solo in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Deplezione di volume
Nel pool dei 13 studi di sicurezza aggregati sono state segnalate reazioni indicative di deplezione di volume (inclusi casi di disidratazione, ipovolemia o ipotensione) nell'1,1% e nello 0,7% dei soggetti trattati rispettivamente con dapagliflozin 10 mg e placebo. Si sono verificate reazioni gravi nel < 0,2% dei soggetti bilanciate tra dapagliflozin 10 mg e placebo (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio DECLARE, il numero di pazienti con eventi indicativi di deplezione di volume sono stati bilanciati tra i gruppi di trattamento: 213 (2,5%) e 207 (2,4%) nei gruppi di dapagliflozin e placebo, rispettivamente. Sono stati riportati 81 (0,9%) e 70 (0,8%) eventi avversi seri nel gruppo di dapagliflozin e placebo, rispettivamente. Gli eventi sono stati generalmente bilanciati tra i gruppi di trattamento nei diversi sottogruppi di età, uso di diuretici, pressione sanguigna e uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I)/ bloccanti del recettore dell'angiotensina II di tipo 1 (ARB). Nei pazienti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2 al basale, ci sono stati 19 eventi avversi seri indicativi di deplezione di volume nel gruppo con dapagliflozin e 13 nel gruppo con placebo.

Nello studio DAPA-HF, il numero di pazienti con eventi indicativi di deplezione di volume sono stati 170 (7,2%) nel gruppo dapagliflozin e 153 (6,5%) nel gruppo placebo. Vi era un minor numero di pazienti con gravi eventi di sintomi indicativi di deplezione di volume nel gruppo dapagliflozin (23 [1,0%]) rispetto al gruppo placebo (38 [1,6%]). I risultati sono stati simili indipendentemente dalla presenza di diabete al basale e al eGFR al basale. Nello studio DELIVER, il numero di pazienti con eventi gravi con sintomi indicativi di deplezione di volume sono stati 35 (1,1%) nel gruppo dapagliflozin e 31 (1,0%) nel gruppo placebo.

Nello studio DAPA-CKD, il numero di pazienti con eventi indicativi di deplezione di volume è stato 120 (5,6%) nel gruppo dapagliflozin e 84 (3,9%) nel gruppo placebo. Ci sono stati 16 (0,7%) pazienti con eventi gravi di sintomi indicativi di deplezione di volume nel gruppo dapagliflozin e 15 (0,7%) pazienti nel gruppo placebo.

Chetoacidosi diabetica nel diabete mellito di tipo 2
Nello studio DECLARE, con un tempo medio di esposizione di 48 mesi, sono stati riportati eventi di CAD in 27 pazienti nel gruppo con 10 mg di dapagliflozin e in 12 pazienti nel gruppo con placebo. Gli eventi si sono verificati uniformemente durante il periodo dello studio. Dei 27 pazienti con eventi di CAD, 22 ricevevano un concomitante trattamento di insulina al momento dell'evento. I fattori precipitanti per la CAD sono stati come previsto in una popolazione di diabete mellito di tipo 2 (vedere sezione 4.4).

Nello studio DAPA-HF, sono stati riportati eventi di CAD in 3 pazienti con diabete mellito di tipo 2 nel gruppo dapagliflozin e nessuno nel gruppo placebo. Nello studio DELIVER, sono stati riportati

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

eventi di DKA in 2 pazienti con diabete mellito di tipo 2 nel gruppo dapagliflozin e nessuno nel gruppo placebo.

Nello studio DAPA-CKD, non sono stati osservati eventi di CAD in nessun paziente nel gruppo dapagliflozin e in 2 pazienti con diabete mellito di tipo 2 nel gruppo placebo.

Infezioni delle vie urinarie
Nel pool di 13 studi di sicurezza aggregati, sono state segnalate più frequentemente infezioni delle vie urinarie per dapagliflozin 10 mg in confronto al placebo (rispettivamente, 4,7% vs 3,5%; vedere paragrafo 4.4). La maggior parte delle infezioni sono state da lievi a moderate, e i soggetti hanno risposto ad un ciclo iniziale di trattamento standard, e raramente hanno portato all'interruzione del trattamento con dapagliflozin. Tali infezioni sono state segnalate più frequentemente nelle donne e i soggetti con una storia pregressa avevano più probabilità di avere un'infezione ricorrente.

Nello studio DECLARE, sono stati riportati eventi avversi seri di infezioni del tratto urinario meno frequentemente con dapagliflozin 10 mg in confronto al placebo, 79 (0,9%) eventi versus 109 (1,3%) eventi, rispettivamente.

Nello studio DAPA-HF, il numero di pazienti con eventi avversi gravi di infezioni del tratto urinario sono stati 14 (0,6%) nel gruppo dapagliflozin e 17 (0,7%) nel gruppo placebo. Ci sono stati 5 (0,2%) pazienti con eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento a causa di infezioni del tratto urinario sia nel gruppo dapagliflozin che placebo. Nello studio DELIVER il numero di pazienti con eventi avversi gravi di infezioni del tratto urinario sono stati 41 (1,3%) nel gruppo dapagliflozin e 37 (1,2%) nel gruppo placebo. Ci sono stati 13 (0,4%) pazienti con eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento a causa di infezioni del tratto urinario nel gruppo dapagliflozin e 9 (0,3%) nel gruppo placebo.

Nello studio DAPA-CKD, il numero di pazienti con eventi avversi gravi di infezioni del tratto urinario è stato di 29 (1,3%) nel gruppo dapagliflozin e 18 (0,8%) nel gruppo placebo. Ci sono stati 8 (0,4%) pazienti con eventi avversi che hanno portato a interruzioni dovute a infezioni del tratto urinario nel gruppo dapagliflozin e 3 (0,1%) nel gruppo placebo. Il numero di pazienti senza diabete che hanno manifestato eventi avversi gravi di infezioni del tratto urinario o eventi avversi che hanno portato all'interruzione a causa di infezioni del tratto urinario era simile tra i gruppi di trattamento (6 [0,9%] versus 4 [0,6%] per eventi avversi gravi e 1 [0,1%] versus 0 per gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione, rispettivamente nei gruppi dapagliflozin e placebo).

Creatinina aumentata
Reazioni avverse al farmaco correlate all'aumento della creatinina sono state raggruppate (ad es. ridotta clearance renale della creatinina, compromissione renale, aumento della creatinina plasmatica e ridotta velocità di filtrazione glomerulare). Nel pool di 13 studi di sicurezza, questo gruppo di reazioni è stato riportato nel 3,2% e nell'1,8% dei pazienti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. Nei pazienti con funzionalità renale normale o compromissione renale moderata (eGFR al basale ≥ 60 mL/min/1,73m^2) questo gruppo di reazioni è stato riportato nell'1,3% e nello 0,8% dei pazienti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. Queste reazioni sono state più comuni nei pazienti con eGFR al basale ≥ 30 e < 60 mL/min/1,73 m^2 (18,5% nei pazienti trattati con dapagliflozin 10 mg e 9,3% in quelli trattati con placebo).

Un'ulteriore valutazione dei pazienti che avevano avuto reazioni avverse correlate ai reni ha mostrato che la maggior parte ha avuto cambiamenti nei livelli di creatinina nel siero di ≤ 44 micromoli/L (≤ 0,5 mg/dL) dal basale. Gli aumenti nei livelli di creatinina sono stati generalmente transitori durante il trattamento continuo o reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Nello studio DECLARE, comprendente pazienti anziani e pazienti con compromissione renale (eGFR inferiore a 60 mL/min/1,73 m^2), l' eGFR è diminuito nel tempo in entrambi i gruppi di trattamento. A 1 anno, la media di eGFR era leggermente inferiore, e a 4 anni, l'eGFR medio era leggermente superiore nel gruppo dapagliflozin rispetto al gruppo placebo.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Negli studi DAPA-HF e DELIVER, eGFR è diminuito nel tempo sia nel gruppo dapagliflozin che nel gruppo placebo. Nello studio DAPA-HF, la diminuzione iniziale dell'eGFR medio è stata di -4,3 mL/min/1,73 m^2 nel gruppo dapagliflozin e di -1,1 mL/min/1,73 m^2 nel gruppo placebo. A 20 mesi, la variazione rispetto al basale di eGFR era simile tra i gruppi di trattamento: -5,3 mL/min/1,73 m^2 per dapagliflozin e -4,5 mL/min/1,73 m^2 per placebo. Nello studio DELIVER, la diminuzione dell'eGFR medio a un mese è stata di -3,7 mL/min/1,73 m^2 nel gruppo dapagliflozin e di -0,4 mL/min/1,73 m^2 nel gruppo placebo. A 24 mesi, la variazione rispetto al basale di eGFR era simile tra i gruppi di trattamento: -4,2 ml/min/1,73 m^2 nel gruppo dapagliflozin e -3,2 ml/min/1,73 m^2 nel gruppo placebo.

Nello studio DAPA-CKD, l'eGFR è diminuito nel tempo sia nel gruppo dapagliflozin che nel gruppo placebo. La diminuzione iniziale (giorno 14) dell'eGFR medio è stata di -4,0 mL/min/1,73 m^2 nel gruppo dapagliflozin e di -0,8 mL/min/1,73 m^2 nel gruppo placebo. A 28 mesi, la variazione rispetto al basale dell'eGFR è stata di -7,4 mL/min/1,73 m^2 nel gruppo dapagliflozin e di -8,6 mL/min/1,73 m^2 nel gruppo placebo.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di dapagliflozin osservato in uno studio clinico in bambini dai 10 anni di età in su con diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 5.1) era simile a quello osservato negli studi sugli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dapagliflozin somministrato a dosi orali singole fino a 500 mg (50 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) non ha mostrato alcuna forma di tossicità in soggetti sani. Questi soggetti avevano livelli rilevabili di glucosio nelle urine per un periodo di tempo dose correlato (almeno 5 giorni per 500 mg di dose), senza casi di disidratazione, ipotensione o squilibrio elettrolitico, e senza un effetto clinicamente rilevante sull'intervallo QTc. L'incidenza di ipoglicemia è risultata simile al placebo. Negli studi clinici in cui sono state somministrate singole dosi giornaliere fino a 100 mg (10 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) per 2 settimane in soggetti sani e con diabete mellito di tipo 2, l'incidenza dell'ipoglicemia è risultata leggermente superiore al placebo e non era dose correlata. I tassi di frequenza degli eventi avversi inclusa la disidratazione o l'ipotensione sono risultati simili al placebo, e non ci sono state alterazioni dose correlate clinicamente rilevanti dei parametri di laboratorio, inclusi i livelli sierici degli elettroliti e i marcatori di funzionalità renale.

In caso di sovradosaggio, si deve attuare un trattamento appropriato di sostegno secondo quanto richiesto dalle condizioni cliniche del paziente. L'eliminazione di dapagliflozin attraverso l'emodialisi non è stata studiata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), codice ATC: A10BK01

Meccanismo d'azione

Dapagliflozin è un inibitore molto potente (K_i: 0,55 nM), selettivo e reversibile dell'SGLT2.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

L'inibizione di SGLT2 da parte di dapagliflozin riduce il riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nel tubulo renale prossimale con una concomitante riduzione del riassorbimento del sodio che porta all'escrezione urinaria del glucosio e alla diuresi osmotica. Dapagliflozin aumenta inoltre il rilascio di sodio a livello del tubulo distale, che aumenta il feedback tubuloglomerulare e riduce la pressione intraglomerulare. Tutto ciò associato alla diuresi osmotica, porta ad una riduzione del sovraccarico di volume, riduzione della pressione sanguigna, riduzione del pre-carico e post-carico, che possono avere effetti benefici sul rimodellamento cardiaco e sulla funzione diastolica,,e preservare la funzione renale. I benefici cardiaci e renali di dapagliflozin non dipendono esclusivamente dall'effetto di riduzione della glicemia e non sono limitati ai pazienti con diabete, come dimostrato negli studi DAPA-HF, DELIVER e DAPA-CKD. Altri effetti includono un aumento dell'ematocrito e la riduzione del peso corporeo.

Dapagliflozin migliora sia la glicemia a digiuno sia postprandiale riducendo il riassorbimento renale di glucosio che porta all'escrezione urinaria di glucosio. Tale escrezione di glucosio (effetto glicosurico) è osservata dopo la prima dose, è continua per un intervallo di somministrazione di 24 ore ed è mantenuta per la durata del trattamento. La quantità di glucosio rimossa dal rene attraverso questo meccanismo dipende dalla concentrazione ematica di glucosio e dal GFR. Quindi, nei soggetti con normali livelli di glucosio nel sangue, dapagliflozin ha una bassa propensione a causare ipoglicemia. Dapagliflozin non compromette la produzione endogena normale di glucosio in risposta all'ipoglicemia. Dapagliflozin agisce indipendentemente dalla secrezione di insulina e dall'azione dell'insulina. In studi clinici con dapagliflozin, è stato osservato un miglioramento nel modello di valutazione dell'omeostasi della funzionalità delle cellule beta (HOMA beta-cell).

L'SGLT2 è espresso selettivamente nel rene. Dapagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è > 1.400 volte più selettivo per SGLT2 rispetto a SGLT1, il trasportatore principale nell'intestino responsabile dell'assorbimento di glucosio.

Effetti farmacodinamici

Sono stati osservati incrementi della quantità di glucosio escreto nelle urine di soggetti sani e con diabete mellito di tipo 2 in seguito alla somministrazione di dapagliflozin. All'incirca 70 g di glucosio al giorno sono stati escreti nelle urine (corrispondenti a 280 kcal/giorno) a una dose di dapagliflozin pari a 10 mg/die in soggetti con diabete mellito di tipo 2 per 12 settimane. Sono emerse evidenze a conferma di un'escrezione prolungata di glucosio nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 che hanno ricevuto una dose di 10 mg/die di dapagliflozin fino a 2 anni.

Questa escrezione urinaria di glucosio, indotta da dapagliflozin, determina anche una diuresi osmotica e incrementi del volume urinario in soggetti con diabete mellito di tipo 2. Gli aumenti del volume urinario in soggetti con diabete mellito di tipo 2 trattati con 10 mg di dapagliflozin sono perdurati fino a 12 settimane e corrispondevano approssimativamente a 375 mL/giorno. L'incremento del volume urinario è stato correlato a un aumento esiguo e transitorio dell'escrezione urinaria di sodio, che non è stato associato ad alterazioni delle concentrazioni sieriche di sodio.

Anche l'escrezione urinaria di acido urico è aumentata temporaneamente (per 3-7 giorni) ed era associata a una diminuzione prolungata della concentrazione sierica di acido urico. A 24 settimane, le riduzioni delle concentrazioni sieriche di acido urico variavano da -48,3 a -18,3 micromoli/L (da -0,87 a -0,33 mg/dL).

Efficacia e sicurezza clinica

Diabete mellito di tipo 2

Il miglioramento del controllo glicemico e la riduzione della comorbidità cardiovascolare e renale e della mortalità sono parti integranti del trattamento del diabete di tipo 2.

Sono stati condotti quattordici studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco su 7.056 soggetti adulti con diabete mellito di tipo 2 per valutare l'efficacia glicemica e la sicurezza di Forxiga; in questi

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

studi 4.737 soggetti sono stati trattati con dapagliflozin. Dodici studi prevedevano un periodo di trattamento di 24 settimane, 8 studi avevano fasi di estensione a lungo termine da 24 a 80 settimane (fino a una durata massima totale dello studio di 104 settimane), uno studio aveva un periodo di trattamento di 28 settimane, e uno studio aveva una durata pari a 52 settimane con estensione a lungo termine di 52 e 104 settimane (durata totale dello studio di 208 settimane). La durata media del diabete andava da 1,4 a 16,9 anni. Il 50% dei soggetti soffriva di compromissione renale lieve ed l'11% di compromissione renale moderata. Il 51% dei soggetti era di sesso maschile, l'84% era di razza bianca, l'8% era asiatico, il 4% era di razza nera e il 4% apparteneva ad altri gruppi razziali. L'81% dei soggetti aveva un indice di massa corporea (BMI, *body mass index*) ≥ 27. Due studi di 12 settimane controllati verso placebo sono inoltre stati condotti in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato e ipertensione.

Uno studio sugli esiti cardiovascolari (DECLARE) è stato condotto con dapagliflozin 10 mg rispetto al placebo in 17.160 pazienti con diabete mellito di tipo 2 con o senza malattia cardiovascolare accertata per valutare l'effetto sugli eventi cardiovascolari e renali.

Controllo glicemico
Monoterapia
È stato realizzato uno studio clinico in doppio cieco, controllato vs placebo, della durata di 24 settimane (con un periodo di estensione supplementare) per valutare la sicurezza e l'efficacia della monoterapia con Forxiga in soggetti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato. Il trattamento con dapagliflozin una volta al giorno ha prodotto riduzioni statisticamente significative ($p < 0,0001$) di emoglobina glicata (HbA1c) rispetto al placebo (Tabella 2).

Nella fase di estensione, le riduzioni di HbA1c sono perdurate fino alla settimana 102 (una variazione media aggiustata dal basale pari rispettivamente a -0,61% e -0,17% con dapagliflozin 10 mg e con placebo).

Tabella 2. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF[a]) in uno studio clinico con dapagliflozin in monoterapia controllato con placebo

	Monoterapia	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**
N[b]	70	75
HbA1c (%)		
Basale (media)	8,01	7,79
Variazione rispetto al basale[c]	-0,89	-0,23
Differenza rispetto al placebo[c]	-0,66[*]	
(IC 95%)	(-0,96; -0,36)	
Soggetti (%) che hanno ottenuto:		
HbA1c < 7%		
Aggiustato per i valori basali	50,8[§]	31,6
Peso corporeo (kg)		
Basale (medio)	94,13	88,77
Variazione rispetto al basale[c]	-3,16	-2,19
Differenza rispetto al placebo[c]	-0,97	
(IC 95%)	(-2,20; 0,25)	

[a]LOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).
[b]Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine in doppio cieco.
[c]Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.
[*]valore di $p < 0,0001$ rispetto al placebo.
[§]Non valutati in termini di significatività statistica come risultato della procedura di test sequenziale per gli endpoint secondari.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Terapia di associazione aggiuntiva (add-on)
In uno studio di non inferiorità con controllo attivo, della durata di 52 settimane (con periodi di estensione di 52 e 104 settimane), Forxiga è stato valutato come terapia aggiuntiva a metformina in confronto a una sulfanilurea (glipizide) come terapia aggiuntiva a metformina, in soggetti con un controllo glicemico non adeguato (HbA1c > 6,5% e ≤ 10%). I risultati hanno mostrato una riduzione media simile di HbA1c dal basale alla settimana 52, rispetto a glipizide, dimostrando così la non inferiorità del trattamento (Tabella 3). Alla settimana 104, la variazione rispetto al basale della media di HbA1c era –0,32% per dapagliflozin e –0,14% per glipizide. Alla settimana 208, la variazione rispetto al basale della media di HbA1c era –0,10% per dapagliflozin e 0,20% per glipizide. Alle settimane 52, 104 e 208, una percentuale significativamente più bassa di soggetti nel gruppo trattato con dapagliflozin (3,5%, 4,3% e 5,0% rispettivamente) ha manifestato almeno un evento ipoglicemico rispetto al gruppo trattato con glipizide (40,8%, 47,0% e 50,0% rispettivamente). La percentuale dei soggetti presenti nello studio alla settimana 104 e alla settimana 208 era 56,2% e 39,7% per il gruppo trattato con dapagliflozin e 50,0% e 34,6% per il gruppo trattato con glipizide.

Tabella 3. Risultati rilevati alla settimana 52 (LOCF[a]) in uno studio con controllo attivo che ha confrontato dapagliflozin rispetto glipizide come terapia aggiuntiva alla metformina

Parametro	Dapagliflozin + metformina	Glipizide + metformina
N[b]	400	401
HbA1c (%)		
Basale (media)	7,69	7,74
Variazione rispetto al basale[c]	-0,52	-0,52
Differenza rispetto a glipizide + metformina[c]	0,00[d]	
(IC 95%)	(-0,11; 0,11)	
Peso corporeo (kg)		
Basale (medio)	88,44	87,60
Variazione rispetto al basale[c]	-3,22	1,44
Differenza rispetto a glipizide + metformina[c]	-4,65[*]	
(IC 95%)	(-5,14; -4,17)	

[a]LOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti.
[b]Soggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale.
[c]Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.
[d]Non inferiore a glipizide + metformina.
[*]valore di p < 0,0001.

Dapagliflozin in aggiunta a metformina, glimepiride, metformina e una sulfanilurea, sitagliptin (con o senza metformina) o insulina ha prodotto riduzioni statisticamente significative di HbA1c alla settimana 24, in confronto a quanto osservato nei soggetti che hanno ricevuto il placebo (p < 0,0001; Tabelle 4, 5 e 6).

Le riduzioni di HbA1c rilevate alla settimana 24 permanevano negli studi sulla terapia di associazione (glimepiride e insulina) in base ai dati alla settimana 48 (glimepiride) e fino alla settimana 104 (insulina). Alla settimana 48, quando aggiunto a sitagliptin (con o senza metformina), le variazioni medie aggiustate rispetto al basale per dapagliflozin 10 mg e per il placebo erano rispettivamente -0,30% e 0,38%. Secondo lo studio sulla terapia aggiuntiva a metformina, le riduzioni di HbA1c si sono mantenute fino alla settimana 102 (variazione media aggiustata dal basale, pari rispettivamente a -0,78% e 0,02% per 10 mg e placebo). Alla settimana 104 per insulina (con o senza l'associazione di ipoglicemizzanti orali), le riduzioni medie di HbA1c rispetto al basale erano -0,71% e -0,06% rispettivamente per dapagliflozin 10 mg e placebo. Alle settimane 48 e 104 la dose di insulina è rimasta stabile rispetto al basale in soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg ad una dose media di 76 UI/die. Nel gruppo con placebo c'era un incremento medio dal basale rispettivamente di 10,5 UI/die e 18,3 UI/die (media della dose media di 84 e 92 UI/die) alle settimane 48 e 104. La percentuale di

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

soggetti presenti nello studio alla settimana 104 era del 72,4% per il gruppo trattato con dapagliflozin 10 mg e del 54,8% per il gruppo placebo.

Tabella 4. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF[a]) degli studi clinici di dapagliflozin controllati con placebo in terapia di associazione aggiuntiva con metformina, o sitagliptin (con o senza metformina)

	Terapia di associazione aggiuntiva			
	Metformina[1]		**Inibitori di DPP-4 (sitagliptin[2]) ± metformina[1]**	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**	**Dapagliflozin 10 mg**	**Placebo**
N[b]	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Basale (media)	7,92	8,11	7,90	7,97
Variazione rispetto al basale[c]	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Differenza rispetto al placebo[c] (IC 95%)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c < 7% Aggiustato per i valori basali	40,6**	25,9		
Peso corporeo (kg)				
Basale (medio)	86,28	87,74	91,02	89,23
Variazione rispetto al basale[c]	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Differenza rispetto al placebo[c] (IC 95%)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

[1]Metformina ≥ 1500 mg/die; [2]sitagliptin 100 mg/die.
[a]LOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).
[b]Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine in doppio cieco.
[c]Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.
* valore di $p < 0,0001$ vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.
** valore di $p < 0,05$ vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 5. Risultati rilevati alla settimana 24 in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione aggiuntiva con sulfanilurea (glimepiride) o metformina e una sulfanilurea

	Terapia di associazione aggiuntiva			
	Sulfanilurea (glimepiride[1])		Sulfanilurea + metformina[2]	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N[a]	151	145	108	108
HbA1c (%)[b]				
Basale (media)	8,07	8,15	8,08	8,24
Variazione rispetto al basale[c]	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Differenza rispetto al placebo[c]	-0,68*		−0,69*	
(IC 95%)	(-0,86; -0,51)		(−0,89; −0,49)	
Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c < 7% (LOCF)[d]				
Aggiustato per i valori basali	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Peso corporeo (kg) (LOCF)[d]				
Basale (medio)	80,56	80,94	88,57	90,07
Variazione rispetto al basale[c]	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Differenza rispetto al placebo[c]	-1,54*		−2,07*	
(IC 95%)	(-2,17; -0,92)		(−2,79; −1,35)	

[1]glimepiride 4 mg/die.
[2]Metformina (formulazioni a rilascio immediato o prolungato) ≥1500 mg/die più massima dose tollerata di sulfanilurea, che deve essere almeno la metà della dose massima, per almeno 8 settimane prima dell'arruolamento.
[a]Soggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale.
[b]Colonne 1 e 2, HbA1c analizzata usando LOCF (vedere nota d); Colonne 3 e 4, HbA1c analizzato usando LRM (vedere nota e).
[c]Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.
[d]LOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).
[e]LRM, longitudinal repeated measures: analisi longitudinali di misure ripetute.
*valore di $p < 0,0001$ vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 6. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF[a]) in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione con l'insulina (da sola o con farmaci ipoglicemizzanti orali)

Parametro	Dapagliflozin 10 mg + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali[2]	Placebo + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali[2]
N[b]	194	193
HbA1c (%)		
Basale (media)	8,58	8,46
Variazione rispetto al basale[c]	-0,90	-0,30
Differenza rispetto al placebo[c]	-0,60*	
(IC 95%)	(-0,74; -0,45)	
Peso corporeo (kg)		
Basale (medio)	94,63	94,21
Variazione rispetto al basale[c]	-1,67	0,02
Differenza rispetto al placebo[c]	-1,68*	
(IC 95%)	(-2,19; -1,18)	
Dose giornaliera media di insulina (UI)[1]		
Basale (media)	77,96	73,96
Variazione rispetto al basale[c]	-1,16	5,08
Differenza rispetto al placebo[c]	-6,23*	
(IC 95%)	(-8,84; -3,63)	
Soggetti con riduzione della dose giornaliera media di insulina almeno del 10% (%)	19,7**	11,0

[a]LOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima o alla data del primo incremento della dose di insulina mediante titolazione, se necessario).
[b]Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine in doppio cieco.
[c]Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali e la presenza di un medicinale ipoglicemizzante orale.
*valore di $p < 0,0001$ vs placebo + insulina ± medicinale ipoglicemizzante orale.
**valore di $p < 0,05$ vs placebo + insulina ± medicinale ipoglicemizzante orale.
[1]L'aumento dei regimi di dosaggio mediante titolazione dell'insulina (fra cui insulina a breve durata d'azione, intermedia e basale) era consentito soltanto se i soggetti erano conformi ai criteri predefiniti per la glicemia a digiuno (FPG).
[2]Il 50% dei soggetti era sottoposto alla monoterapia con insulina alla visita basale; il 50% assumeva 1 o 2 farmaci ipoglicemizzanti orali in aggiunta all'insulina: di quest'ultimo gruppo, l'80% dei soggetti era in terapia con metformina da sola, il 12% era in terapia con l'associazione metformina + sulfanilurea e la percentuale restante dei soggetti assumeva altri farmaci ipoglicemizzanti orali.

In associazione con metformina in pazienti naïve alla terapia
Un totale di 1236 pazienti naïve alla terapia con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato (HbA1c ≥ 7,5% e ≤ 12%) hanno partecipato a due studi controllati in attivo della durata di 24 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di dapagliflozin (5 mg o 10 mg) in associazione a metformina in pazienti naïve alla terapia rispetto alla terapia con i monocomponenti.

Il trattamento con dapagliflozin 10 mg in associazione a metformina (fino a 2000 mg al giorno) ha fornito miglioramenti significativi in HbA1c rispetto ai singoli componenti (Tabella 7) e ha portato a una maggiore riduzione della glicemia a digiuno (FPG, *fasting plasma glucose*) (rispetto ai singoli componenti) e del peso corporeo (rispetto a metformina).

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 7. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF[a]) in uno studio clinico controllato con attivo riguardante la terapia di combinazione di dapagliflozin e metformina in pazienti naïve alla terapia

Parametro	Dapagliflozin 10 mg + metformina	Dapagliflozin 10 mg	Metformina
N[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Basale (media)	9,10	9,03	9,03
Variazione rispetto al basale[c]	-1,98	-1,45	-1,44
Differenza rispetto a dapagliflozin[c] (IC 95%)	−0,53* (−0,74; −0,32)		
Differenza rispetto a metformina[c] (IC 95%)	−0,54* (−0,75; −0,33)	−0,01 (−0,22; 0,20)	

[a]LOCF, last observation carried forward: ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).
[b]Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine in doppio cieco.
[c]Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.
*valore di p <0,0001.

Terapia di combinazione con exenatide a rilascio prolungato
In uno studio controllato, a 28 settimane, in doppio cieco, con farmaco di confronto, la combinazione di dapagliflozin e exenatide a rilascio prolungato (un agonista del recettore GPL-1) è stata confrontata con dapagliflozin da sola e con exenatide a rilascio prolungato da sola nei pazienti con un inadeguato controllo glicemico con metformina da sola (HbA1c ≥ 8% e ≤ 12%). Tutti i gruppi di trattamento hanno mostrato una riduzione dell' HbA1c rispetto al basale.
Il trattamento in combinazione con dapagliflozin 10 mg e exenatide a rilascio prolungato ha mostrato una riduzione superiore dell' HbA1c dal basale rispetto a dapagliflozin da sola e a exenatide a rilascio prolungato da sola (Tabella 8).

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 8: Risultati di uno studio a 28 settimane di dapagliflozin e exenatide a rilascio prolungato *versus* dapagliflozin da solo e exenatide a rilascio prolungato da sola, in associazione con metformina (pazienti "intent to treat")

Parametro	Dapagliflozin 10 mg QD + exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW + placebo QD
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Basale (medio)	9,29	9,25	9,26
Variazione rispetto al basale[a]	-1,98	-1,39	-1,60
Differenza media della variazione dal basale tra combinazione e singolo farmaco (IC 95%)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Peso corporeo (kg)			
Basale (medio)	92,13	90,87	89,12
Variazione dal basale[a]	-3,55	-2,22	-1,56
Differenza media della variazione dal basale tra combinazione e singolo farmaco (IC 95%)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=*quaque die (once daily)*=una volta al giorno, QW=*(quaque) once weekly*=una volta alla settimana, N=numero di pazienti, IC=intervallo di confidenza.
[a]Metodo dei minimi quadrati aggiustato (Metodo LS) e differenza(e) tra i gruppi di trattamento nella variazione dal basale alla settimana 28 sono stati messi in un modello usando un modello misto con misurazioni ripetute (MMRM) che ha incluso trattamento, area geografica, HbA1c basale per stratum (< 9,0% o ≥ 9,0%), settimana, e interazione trattamento per settimana come fattori fissi e il valore basale come covariata.
*p < 0,001, **p < 0,01.
I valori della p sono tutti valori di p aggiustati per molteplicità.
Le analisi escludono misurazioni effettuate dopo terapia di salvataggio e dopo sospensione prematura del medicinale in uso.

Glicemia a digiuno
Il trattamento con dapagliflozin 10 mg come monoterapia o come terapia aggiuntiva a metformina, glimepiride, metformina e una sulfanilurea, sitagliptin (con o senza metformina) o insulina ha prodotto riduzioni statisticamente significative della FPG (da -1,90 a -1,20 mmol/L [da -34,2 a -21,7 mg/dL]) rispetto al placebo (da -0,33 a 0,21 mmol/L [da -6,0 a 3,8 mg/dL]). Questo effetto è stato osservato alla settimana 1 di trattamento ed è persistito negli studi di estensione fino alla settimana 104.

La terapia di combinazione di dapagliflozin 10 mg e exenatide a rilascio prolungato ha determinato riduzioni significativamente più grandi della FPG alla settimana 28: -3,66 mmol/L (-65,8 mg/dL), rispetto a -2,73 mmol/L (-49,2 mg/dL) per dapagliflozin da sola (p < 0,001) e -2,54 mmol/L (-45,8 mg/dL) per exanatide da sola (p < 0,001).

In uno studio dedicato, in pazienti diabetici con una eGFR da ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m^2, il trattamento con dapagliflozin ha dimostrato una riduzione della FPG alla settimana 24: -1,19 mmol/L (-21,46 mg/dL) rispetto a -0,27 mmol/L (-4,87 mg/dL) per il placebo (p=0,001).

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Glicemia postprandiale
Il trattamento con dapagliflozin 10 mg come terapia di associazione aggiuntiva a glimepiride ha prodotto alla settimana 24 riduzioni statisticamente significative della glicemia postprandiale misurata a distanza di 2 ore, che sono persistite fino alla settimana 48.

Il trattamento con dapagliflozin 10 mg come terapia di associazione aggiuntiva a sitagliptin (con o senza metformina) ha prodotto alla settimana 24 riduzioni della glicemia postprandiale misurata a distanza di 2 ore che sono persistite fino alla settimana 48.

La terapia di combinazione di dapagliflozin 10 mg e exenatide a rilascio prolungato ha determinato riduzioni significativamente più grandi della glicemia postprandiale a 2 ore dal pasto alla settimana 28 rispetto ad un altro farmaco da solo.

Peso corporeo
Dapagliflozin 10 mg come terapia di associazione aggiuntiva a metformina, glimepiride, metformina e una sulfanilurea, sitagliptin (con o senza metformina) o insulina ha prodotto una diminuzione statisticamente significativa del peso corporeo alla settimana 24 ($p < 0,0001$, Tabelle 4 e 5). Questi effetti sono persistiti negli studi clinici a lungo termine. A 48 settimane la differenza per dapagliflozin in associazione a sitagliptin (con o senza metformina) rispetto al placebo era -2,22 kg. A 102 settimane la differenza per dapagliflozin in associazione a metformina rispetto al placebo, o in associazione a insulina rispetto al placebo era rispettivamente di –2,14 e –2,88 kg.

Come terapia aggiuntiva a metformina in uno studio di non inferiorità con controllo attivo, dapagliflozin ha prodotto una diminuzione statisticamente significativa del peso corporeo rispetto a glipizide di – 4,65 kg alla settimana 52 ($p < 0,0001$, Tabella 3) che persisteva alle settimane 104 e 208 (– 5,06 kg e – 4,38 kg, rispettivamente).

La combinazione di dapagliflozin 10 mg e exenatide a rilascio prolungato ha mostrato riduzioni di peso corporeo significativamente più grandi rispetto ad un altro farmaco da solo (Tabella 8).

Uno studio clinico a 24 settimane in 182 soggetti diabetici utilizzando l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA, *X-ray absorptiometry*) per valutare la composizione della massa corporea ha mostrato una riduzione con dapagliflozin 10 mg più metformina in confronto al placebo più metformina, rispettivamente del peso corporeo e della massa grassa corporea, secondo quanto misurato mediante DXA, piuttosto che della massa magra o della perdita di liquidi. Il trattamento con Forxiga più metformina ha prodotto una riduzione numerica nel tessuto adiposo viscerale rispetto al placebo più metformina in un sottostudio mediante immagini di risonanza magnetica.

Pressione sanguigna
In un'analisi aggregata predefinita di 13 studi controllati con placebo, il trattamento con dapagliflozin 10 mg ha prodotto una variazione dal basale della pressione arteriosa sistolica di -3,7 mmHg e della pressione arteriosa diastolica di -1,8 mmHg vs -0,5 mmHg (pressione arteriosa sistolica) e -0,5 mmHg (pressione arteriosa diastolica) per il gruppo placebo alla settimana 24. Riduzioni simili sono state osservate fino alla settimana 104.

La terapia di combinazione di dapagliflozin 10 mg e exenatide a rilascio prolungato ha determinato una riduzione nella pressione sanguigna sistolica alla settimana 28 significativamente più grande (-4,3 mmHg) rispetto a dapagliflozin da sola (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) e exenatide a rilascio prolungato da sola (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In due studi di 12 settimane controllati verso placebo, un totale di 1.062 pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato e ipertensione (nonostante il preesistente trattamento stabile con ACE-I o ARB in uno studio e ACE-I o ARB più un altro trattamento antipertensivo nell'altro studio) sono stati trattati con dapagliflozin 10 mg o placebo. Alla settimana 12 in entrambi gli studi, dapagliflozin 10 mg più un trattamento antidiabetico usuale ha prodotto un miglioramento di HbA1c e ha ridotto la pressione sanguigna sistolica corretta per il placebo in media di 3,1 e 4,3 mmHg, rispettivamente.

In uno studio dedicato, in pazienti diabetici con una eGFR da ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m^2, il trattamento con dapagliflozin ha dimostrato una riduzione della pressione arteriosa sistolica alla settimana 24: -4,8 mmHg rispetto a -1,7 mmHg per il placebo ($p < 0,05$).

Controllo glicemico in pazienti con compromissione renale moderata CKD 3A (eGFR da ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m^2)
L'efficacia di dapagliflozin è stata valutata in uno studio dedicato con pazienti diabetici con eGFR ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m^2 che hanno un controllo inadeguato della glicemia con un trattamento abituale. Il trattamento con dapaglifozin ha portato a una diminuzione dell'HbA1c e del peso corporeo rispetto al placebo (Tabella 9).

Tabella 9. Risultati alla settimana 24 di uno studio con dapaglifozin controllato verso placebo in pazienti diabetici con una eGFR ≥ 45 a < 60 mL/min/1.73 m^2

	Dapagliflozin[a] 10 mg	**Placebo[a]**
N[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Valore basale (medio)	8,35	8,03
Variazione dal basale[b]	-0,37	-0,03
Differenza rispetto al placebo[b] (95% IC)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Peso corporeo (kg)		
Valore basale (medio)	92,51	88,30
Percentuale di variazione rispetto al basale[c]	-3,42	-2,02
Differenza in percentuale rispetto al placebo[c] (95% IC)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

[a] Metformina o metformina cloridrato fanno parte del trattamento abituale nel 69,4% e 64,0% dei pazienti per i gruppi trattati con dapagliflozin e placebo, rispettivamente.
[b] Media dei minimi quadrati aggiustata per valore basale
[c] Derivati dalla media dei minimi quadrati aggiustata per valore basale
[*] p<0,001

Pazienti con HbA1c al basale ≥ 9%
In un'analisi predefinita di soggetti con HbA1c al basale ≥ 9,0% il trattamento con dapagliflozin 10 mg come monoterapia ha portato a riduzioni statisticamente significative di HbA1c alla settimana 24 (variazione media dal basale aggiustata: -2,04% e 0,19% per dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente) e in associazione aggiuntiva alla metformina (variazione media aggiustata dal basale: -1,32% e -0,53% per dapagliflozin e placebo, rispettivamente).

Risultati cardiovascolari e renali
Effetti di dapagliflozin sugli eventi cardiovascolari (DECLARE) è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo condotto per determinare l'effetto di dapagliflozin rispetto al placebo sugli esiti cardiovascolari quando aggiunto alla terapia in atto. Tutti i pazienti avevano diabete mellito di tipo 2 ed almeno altri due fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi (età ≥ di 55 anni negli uomini o ≥ di 60 anni nelle donne e uno o più di dislipidemia, ipertensione o consumo di tabacco) o patologia cardiovascolare accertata.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dei 17.160 pazienti randomizzati, 6.974 (40,6%) avevano patologia cardiovascolare accertata e 10.186 (59,4%) non avevano patologia cardiovascolare nota. 8.582 pazienti sono stati randomizzati a dapagliflozin 10 mg e 8.578 a placebo, e sono stati seguiti per una media di 4,2 anni.

L'età media della popolazione dello studio era di 63,9 anni, il 37,4% erano donne. In totale, 22,4 % avevano ricevuto diagnosi di diabete da ≤ 5 anni, la durata media del diabete era di 11,9 anni. La media di HbA1c era di 8,3% e la media di IMC era di 32,1 kg/m^2.

Al basale, il 10,0% dei pazienti aveva una storia di insufficienza cardiaca. La media di eGFR era di 85,2 mL/min/1,73 m^2, il 7,4% dei pazienti aveva un eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2, e il 30,3% dei pazienti aveva micro- o macroalbuminuria (ACR ≥ 30 a ≤ 300 mg/g o > 300 mg/g, rispettivamente).

Molti dei pazienti (98%) utilizzavano uno o più medicinali per il diabete al basale, inclusa metformina (82%), insulina (41%) e sulfonilurea (43%).

Gli endpoints primari sono stati il tempo del primo evento del composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus ischemico (MACE) e del tempo del primo evento di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare. Gli endpoints secondari sono stati un endpoint renale composito e mortalità per tutte le cause.

Eventi avversi cardiovascolari maggiori
Dapagliflozin 10 mg ha dimostrato la non inferiorità versus il placebo per il composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus ischemico (p ad una coda < 0,001).

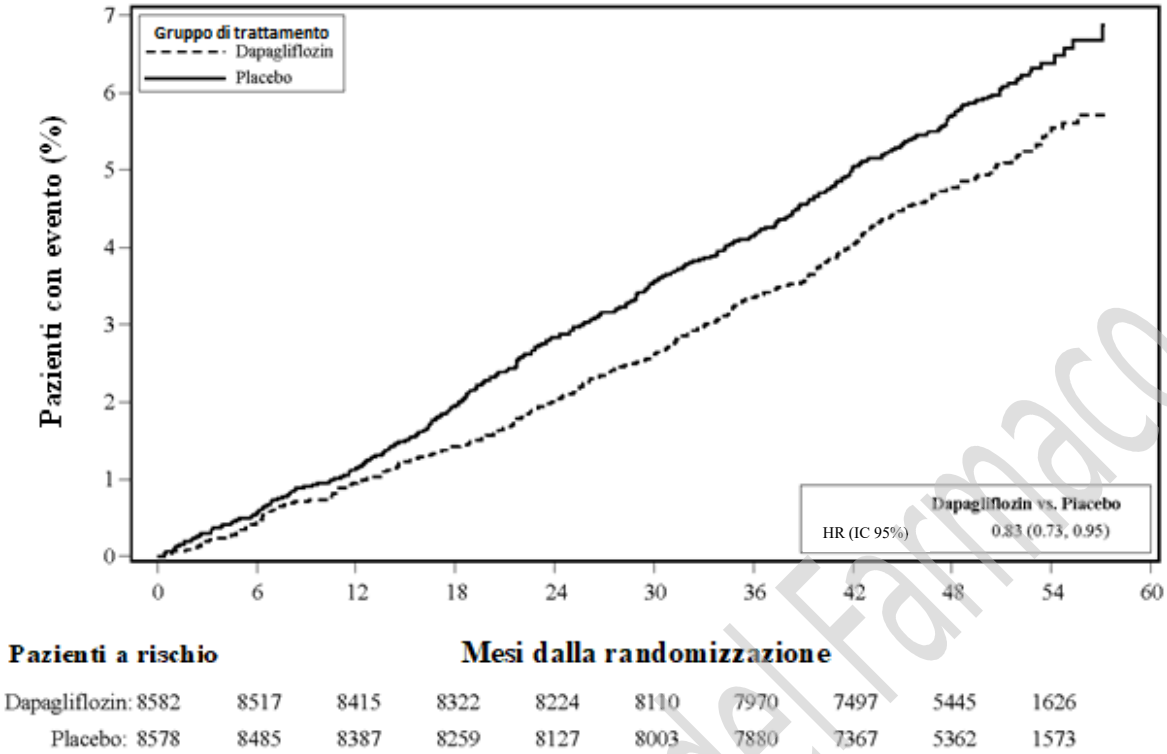
Insufficienza cardiaca e morte cardiovascolare
Dapagliflozin 10 mg ha dimostrato superiorità versus il placebo nella prevenzione del composito di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare (Figura 1). La differenza nell'effetto terapeutico è stata guidata dall'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, senza nessuna differenza nella morte cardiovascolare (Figura 2).

Il beneficio del trattamento di dapagliflozin rispetto al placebo è stato osservato per i pazienti con o senza una patologia cardiovascolare accertata e con o senza insufficienza cardiaca al basale, ed è stata consistente attraverso i sottogruppi inclusi età, genere, funzionalità renale (eGFR) e regione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

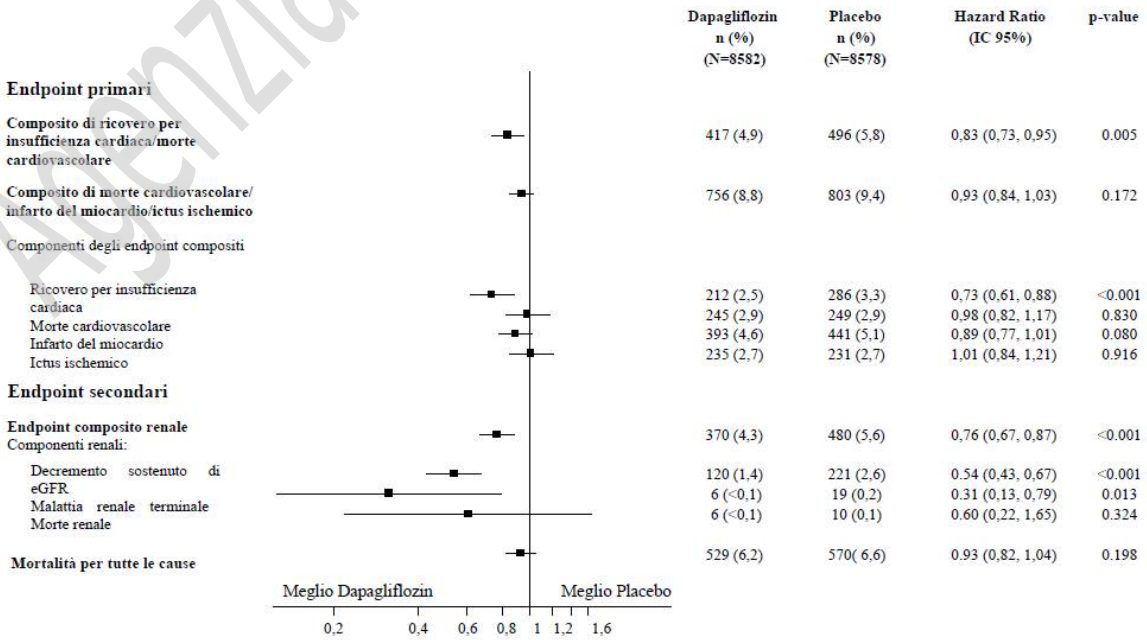
Figura 1: Tempo del primo evento di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o per morte cardiovascolare.



Pazienti a rischio è il numero di pazienti a rischio all'inizio del periodo.
HR=Hazard ratio IC=Intervallo di confidenza.

I risultati degli endpoints primari e secondari sono illustrati nella Figura 2. La superiorità di dapagliflozin rispetto al placebo non è stata dimostrata per MACE (p=0,172). L'endpoint composito renale e mortalità per tutte le cause non sono stati, pertanto, testati nell'ambito della procedura di test di conferma.

Figura 2: Effetti del trattamento per gli endpoints compositi primari e dei loro componenti, ed endpoints secondari



Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'endpoint composito renale è stato definito come: decremento sostenuto e confermato ≥ 40% dell'eGFR a eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 e/o stadio finale malattia renale (dialisi ≥ 90 giorni o trapianto di rene, eGFR sostenuto e confermato < 15 mL/min/1,73 m^2) e/o morte renale o cardiovascolare.
I valori di p erano a due code. I valori di p degli endpoints secondari e per i singoli componenti sono nominali. Il tempo del primo evento è stato analizzato nel modello dei rischi proporzionali di Cox. Il numero dei primi eventi avversi per i singoli componenti è il numero attuale dei primi eventi per ciascun componente e non si somma al numero di eventi nell'endpoint composito.
IC=intervallo di confidenza.

Nefropatia
Dapagliflozin ha ridotto l'incidenza degli eventi del composito di decremento del eGFR sostenuto e confermato, dello stadio finale della malattia renale, della morte renale o cardiovascolare. La differenza tra i gruppi è stata guidata dalle riduzioni degli eventi dei componenti renali; dal decremento sostenuto di eGFR, stadio finale della malattia renale e morte renale (Figura 2).

L'hazard ratio (HR) per il tempo di nefropatia (decremento sostenuto di eGFR, stadio finale della malattia renale e morte renale) è stato di 0,53 (95% IC 0,43; 0,66) per dapagliflozin versus il placebo.

In aggiunta, dapaglifozin ha ridotto la nuova insorgenza dell'albuminuria sostenuta (HR 0,79 [95% IC 0,72; 0,87]) e ha portato ad una maggiore regressione di macroalbuminuria (HR 1,82 [95% IC 1,51; 2,20]) confrontato con placebo.

Insufficienza cardiaca

Studio DAPA-HF: Insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (LVEF ≤ 40%)
Dapagliflozin e la prevenzione degli esiti avversi nell'insufficienza cardiaca (DAPA-HF) è stato uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti con insufficienza cardiaca (New York Heart Association [NYHA] classe funzionale II-IV) con frazione di eiezione ridotta (frazione di eiezione ventricolare sinistra [LVEF] ≤ 40%) per determinare l'effetto di dapagliflozin rispetto al placebo, quando aggiunto alla terapia di base secondo lo standard di cura, sull'incidenza della morte cardiovascolare e peggioramento dell'insufficienza cardiaca.
Dei 4.744 pazienti, 2.373 sono stati randomizzati con dapagliflozin 10 mg e 2.371 con placebo e seguiti per un tempo mediano di 18 mesi. L'età media della popolazione studiata era di 66 anni, il 77% era di genere maschile.

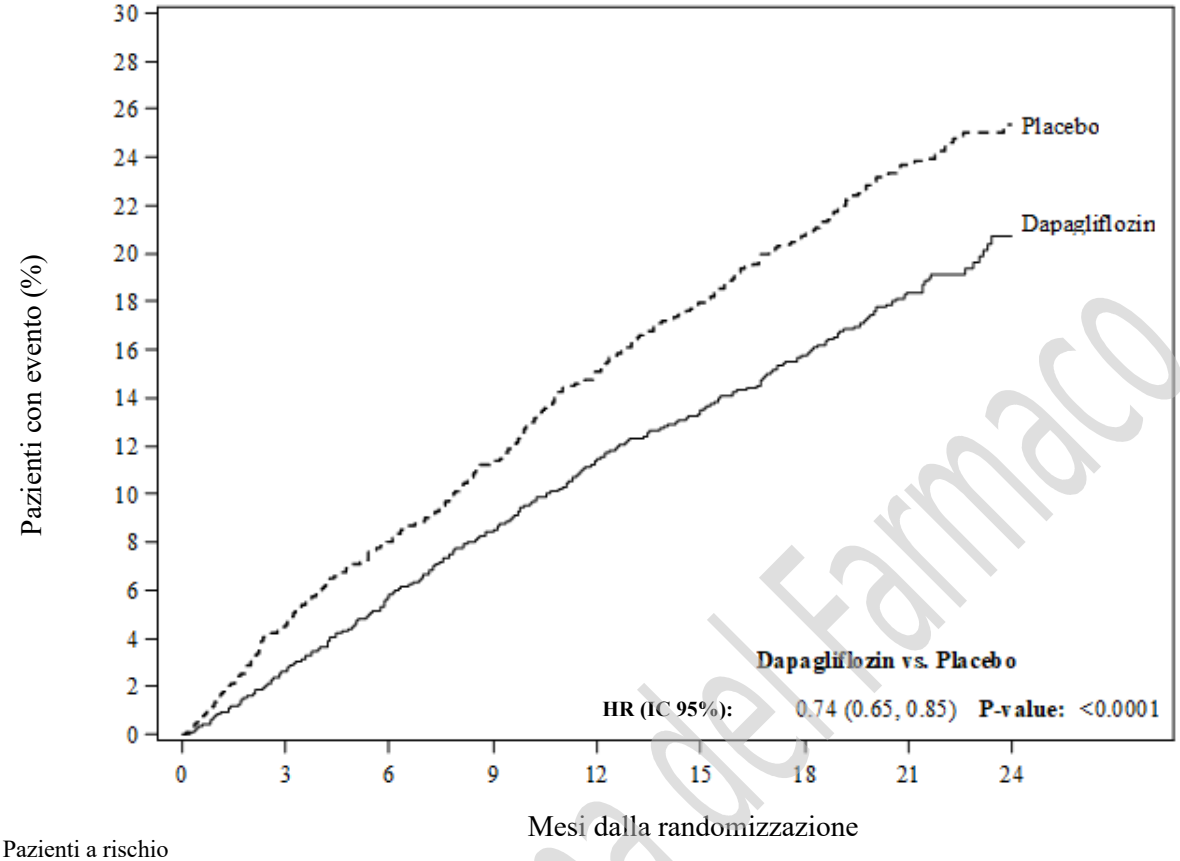
Al basale, il 67,5% dei pazienti sono stati classificati come NYHA classe II, il 31,6% nella classe III e lo 0,9% nella classe IV, LVEF mediana era 32%, il 56% delle insufficienze cardiache erano di origine ischemica, il 36% erano di origine non-ischemica e l'8% erano di eziologia sconosciuta. In ogni gruppo di trattamento, il 42% dei pazienti aveva una storia di diabete mellito di tipo 2, e un ulteriore 3% dei pazienti in ciascun gruppo sono stati classificati come aventi diabete mellito di tipo 2 sulla base di un HbA1c ≥ 6,5% misurato sia all'arruolamento che alla randomizzazione. I pazienti erano in terapia secondo lo standard di cura per insufficienza cardiaca; il 94% dei pazienti erano in trattamento con ACE-I, ARB o inibitore del recettore dell'angiotensina-neprilisina (ARNI, 11%), il 96% con beta-bloccante, il 71% con un antagonista recettore mineralcorticoide (MRA), il 93% con diuretico e il 26% aveva un dispositivo impiantabile (con funzione di defibrillatore).

I pazienti con eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m^2 sono stati inclusi nello studio al momento dell'arruolamento. L'eGFR medio era di 66 mL/min/1,73 m^2, il 41% dei pazienti aveva eGFR< 60 mL/min/1,73 m^2 e il 15% aveva eGFR < 45 mL/min/1,73 m^2.

Morte cardiovascolare e peggioramento dell'insufficienza cardiaca
Dapagliflozin è stato superiore al placebo nella prevenzione dell'endpoint composito primario di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o visita urgente per insufficienza cardiaca (HR 0,74 [95% CI 0,65; 0,85], p < 0,0001). L'effetto è stato osservato precocemente ed è stato mantenuto per tutta la durata dello studio (Figura 3).

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 3: Tempo dal primo evento dell'endpoint composito di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o visita urgente per insufficienza cardiaca



Pazienti a rischio

Dapagliflozin:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

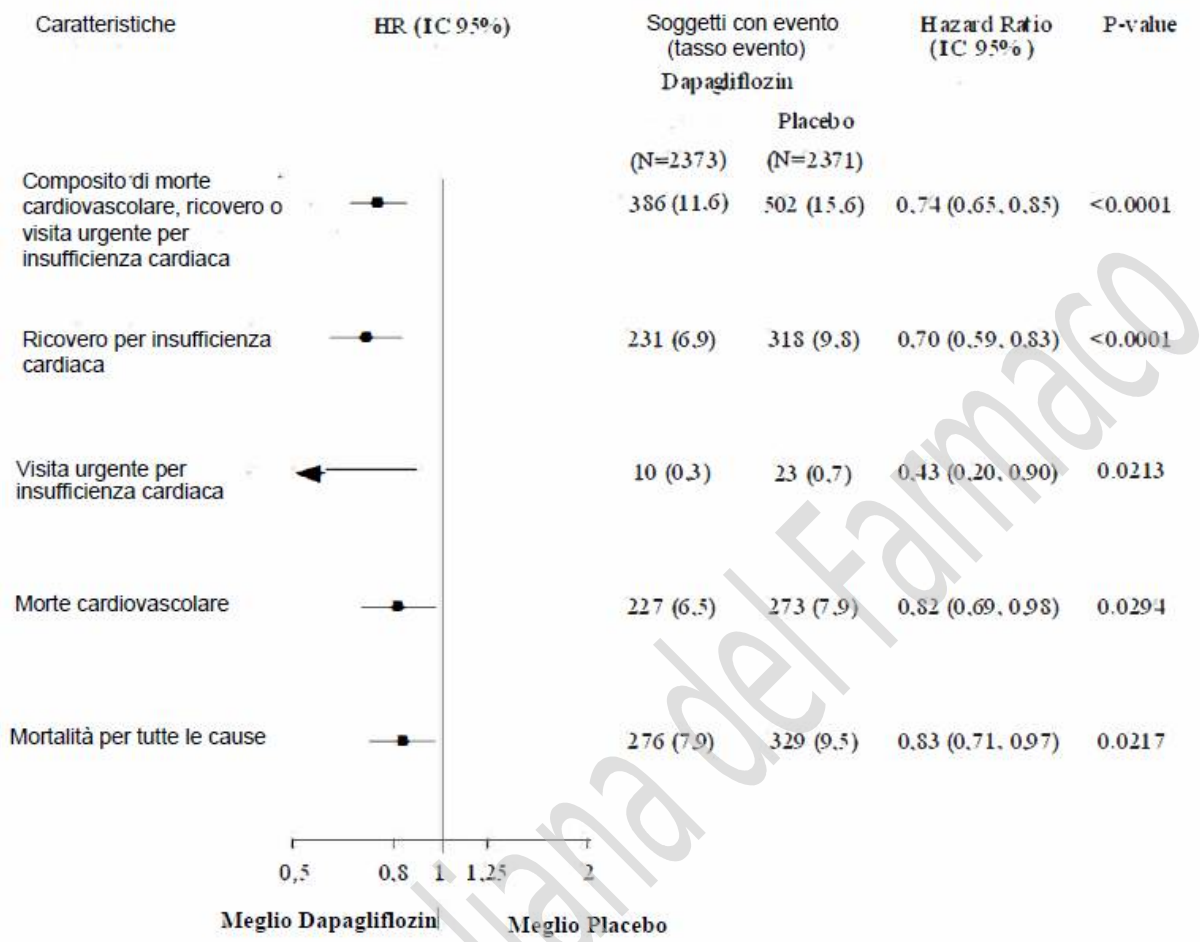
Una visita urgente per insufficienza cardiaca è stata definita come una valutazione urgente, non pianificata, da parte di un medico, ad es. in un Pronto Soccorso, e che richiede un trattamento per il peggioramento dell'insufficienza cardiaca (oltre a un semplice aumento dei diuretici orali).
Pazienti a rischio è il numero di pazienti a rischio all'inizio del periodo.

Tutti e tre i componenti dell'endpoint composito primario hanno contribuito individualmente all'effetto del trattamento (Figura 4). Ci sono state poche visite urgenti per insufficienza cardiaca.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Figura 4: Effetti del trattamento per l'endpoint composito primario, i suoi componenti e la mortalità per tutte le cause



Una visita urgente per insufficienza cardiaca è stata definita come una valutazione urgente, non pianificata, da parte di un medico, ad es. in un Pronto Soccorso, e che richiede un trattamento per il peggioramento dell'insufficienza cardiaca (oltre a un semplice aumento dei diuretici orali).
Il numero dei primi eventi per i singoli componenti è il numero effettivo dei primi eventi per ogni componente e non si somma al numero degli eventi nell'endpoint composito.
I tassi di evento sono presentati come il numero di soggetti con evento per 100 pazienti negli anni di follow-up.
I p-value per singoli componenti e la mortalità per tutte le cause sono nominali.

Dapagliflozin ha anche ridotto il numero totale di eventi di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (primo e ricorrente) e morte cardiovascolare; ci sono stati 567 eventi nel gruppo dapagliflozin contro 742 eventi nel gruppo placebo (Rate Ratio 0,75 [95% IC 0,65;0,88]; p=0,0002).

Il beneficio del trattamento di dapagliflozin è stato osservato nei pazienti con insufficienza cardiaca sia con diabete mellito di tipo 2 che senza diabete. Dapagliflozin ha ridotto l'endpoint composito primario di incidenza di morte cardiovascolare e peggioramento dell'insufficienza cardiaca con un HR di 0,75 (95% IC 0,63; 0,90) in pazienti con diabete e 0,73 (95% IC 0,60; 0,88) in pazienti senza diabete.

Il beneficio del trattamento di dapagliflozin rispetto al placebo sull'endpoint primario è stato coerente anche in altri sottogruppi chiave, tra cui quelli con concomitante terapia per insufficienza cardiaca, funzione renale (eGFR), età, genere e regione.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Esito segnalato dal paziente - sintomi di insufficienza cardiaca
L'effetto del trattamento di dapagliflozin sui sintomi di insufficienza cardiaca è stato valutato mediante il Total Symptom Score del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), che quantifica la frequenza e la severità dei sintomi di insufficienza cardiaca, tra cui stanchezza, edema periferico, dispnea e ortopnea. Il punteggio varia da 0 a 100, con punteggi più alti che rappresentano un migliore stato di salute.

Il trattamento con dapagliflozin ha portato ad un beneficio statisticamente significativo e clinicamente significativo rispetto al placebo nei sintomi dell'insufficienza cardiaca, come misurato dal cambiamento dal basale al mese 8 nel KCCQ-TSS, (Win Ratio 1,18 [95% CI 1,11; 1,26]; p < 0,0001). Sia la frequenza che la severità dei sintomi hanno contribuito ai risultati. Il beneficio è stato visto sia nel miglioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca che nel prevenire il peggioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca.

Nell'analisi dei pazienti con risposta al trattamento, la proporzione dei pazienti con un miglioramento clinicamente significativo sul KCCQ-TSS rispetto al basale a 8 mesi, definito come un aumento di 5 punti o più, era più alta per il gruppo di trattamento con dapagliflozin rispetto al placebo. La proporzione di pazienti con un peggioramento clinicamente significativo, definito come una riduzione di 5 punti o più, era inferiore per il gruppo di trattamento con dapagliflozin rispetto al placebo. I benefici osservati con dapagliflozin rimanevano quando si applicavano limiti più conservativi per un cambiamento clinicamente più significativo (Tabella 10).

Tabella 10. Numero e percentuale di pazienti con miglioramento clinicamente significativo e deterioramento sul KCCQ-TSS a 8 mesi

Variazione rispetto al basale a 8 mesi:	**Dapagliflozin 10 mg n[a]=2086**	**Placebo n[a]=2062**		
Miglioramento	**n (%) migliorati[b]**	**n (%) migliorati[b]**	**Rapporto Odds[c] (95% CI)**	**p-value[f]**
≥ 5 punti	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 punti	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1.05; 1.22)	0,0018
≥ 15 punti	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Deterioramento	**n (%) deteriorati[d]**	**n (%) deteriorati[d]**	**Rapporto Odds[e] (95% CI)**	**p-value[f]**
≥ 5 punti	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001
≥ 10 punti	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001

[a] Numero di pazienti con KCCQ-TSS osservato o deceduti prima degli 8 mesi.
[b] Numero di pazienti che hanno osservato un miglioramento di almeno 5, 10 o 15 punti rispetto al basale. I pazienti che sono morti prima del momento indicato sono considerati non migliorati.
[c] Per il miglioramento, un rapporto di odds > 1 favorisce dapagliflozin 10 mg.
[d] Numero di pazienti che hanno osservato un deterioramento o di almeno 5 o 10 punti rispetto al basale. I pazienti che sono morti prima del momento indicato sono considerati deteriorati.
[e] Per il deterioramento, un rapporto di odds < 1 favorisce dapagliflozin 10 mg.
[f] I p-value sono nominali.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nefropatia
Ci sono stati pochi eventi dell'endpoint composito renale (una diminuzione confermata e sostenuta di eGFR ≥ 50%, ESKD, o morte renale); l'incidenza è stata dell'1,2% nel gruppo dapagliflozin e dell'1,6% nel gruppo placebo.

Studio DELIVER: insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ventricolare sinistra > 40%
Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure (DELIVER) è stato uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo condotto in pazienti di età ≥ 40 anni con insufficienza cardiaca (classe NYHA II-IV) con LVEF > 40% ed evidenza di cardiopatia strutturale, per determinare l'effetto di dapagliflozin rispetto al placebo sull'incidenza di morte cardiovascolare e peggioramento dell'insufficienza cardiaca.

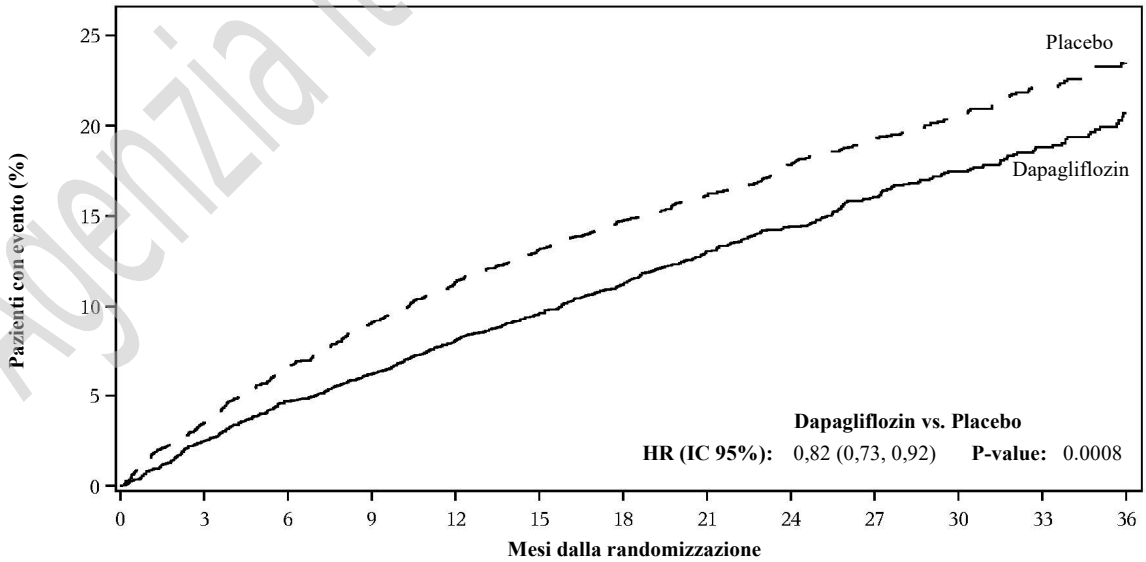
Dei 6.263 pazienti, 3.131 sono stati randomizzati con dapagliflozin 10 mg e 3.132 con placebo e seguiti per una mediana di 28 mesi. Lo studio ha incluso 654 (10%) pazienti con insufficienza cardiaca subacuta (definiti come randomizzati durante il ricovero per insufficienza cardiaca o entro 30 giorni dalla dimissione). L'età media della popolazione in studio era di 72 anni e il 56% era di sesso maschile.

Al basale, il 75% dei pazienti era classificato come classe NYHA II, il 24% classe III e lo 0,3% classe IV. La LVEF mediana era del 54%, il 34% dei pazienti aveva LVEF ≤ 49%, il 36% aveva LVEF 50-59% e il 30% aveva LVEF ≥ 60%. In ciascun gruppo di trattamento, il 45% aveva una storia di diabete mellito di tipo 2. La terapia di base includeva ACEi/ARB/ARNI (77%), beta-bloccanti (83%), diuretici (98%) e MRA (43%).

L'eGFR medio era di 61 mL/min/1,73 m2, il 49% dei pazienti aveva eGFR < 60 mL/min/1,73 m2, il 23% aveva eGFR < 45 mL/min/1,73 m2 e il 3% aveva eGFR < 30 mL/min/ 1,73 mq.

Dapagliflozin è risultato superiore al placebo nel ridurre l'incidenza dell'endpoint composito primario di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o visita urgente per insufficienza cardiaca (HR 0,82 [IC 95% 0,73, 0,92]; p=0,0008) (Figura 5).

Figura 5: Tempo alla prima occorrenza del composito di morte cardiovascolare, ricovero per insufficienza cardiaca o visita urgente per insufficienza cardiaca



Pazienti a rischio

Dapagliflozin:	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389
Placebo:	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383

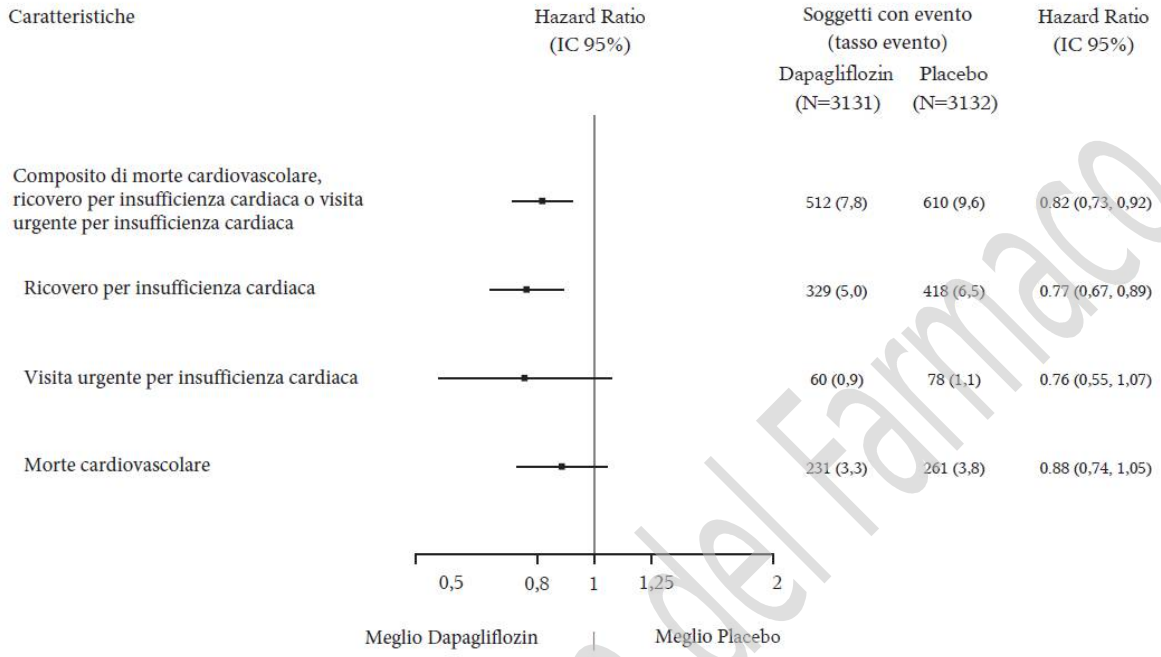
Una visita urgente per insufficienza cardiaca è stata definita come una valutazione urgente e non pianificata da parte di un medico, ad es. in un pronto soccorso, che richiedesse un trattamento per il peggioramento dell'insufficienza cardiaca (diverso da un semplice aumento dei diuretici orali).

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti a rischio: numero di pazienti a rischio all'inizio del periodo.

La Figura 6 presenta il contributo delle tre componenti dell'endpoint composito primario all'effetto del trattamento.

Figura 6: Effetti del trattamento per l'endpoint composito primario e per i suoi componenti



Una visita urgente per insufficienza cardiaca è stata definita come una valutazione urgente e non pianificata da parte di un medico, ad es. in un pronto soccorso, che richiedesse un trattamento per il peggioramento dell'insufficienza cardiaca (diverso da un semplice aumento dei diuretici orali).
Il numero di primi eventi per i singoli componenti è il numero effettivo di primi eventi per ciascun componente e non si somma al numero di eventi nell'endpoint composito.
I tassi di eventi sono presentati come il numero di soggetti con evento per 100 pazienti anno di osservazione (*follow-up*)..
La morte cardiovascolare, qui presentata come componente dell'endpoint primario, è stata testata sotto il controllo formale dell'errore di tipo 1 anche come endpoint secondario.

Dapagliflozin è risultato superiore al placebo nel ridurre il numero totale di eventi di insufficienza cardiaca (definiti come ricovero, primo e ricorrente, per insufficienza cardiaca o visite urgenti per insufficienza cardiaca) e morte cardiovascolare; si sono verificati 815 eventi nel gruppo dapagliflozin rispetto a 1057 eventi nel gruppo placebo (Rate Ratio 0,77 [95% CI 0,67, 0,89]; p=0,0003).

Il beneficio del trattamento di dapagliflozin rispetto al placebo sull'endpoint primario è stato osservato nei sottogruppi di pazienti con LVEF ≤ 49%, 50-59% e ≥ 60%. Gli effetti erano coerenti anche in altri sottogruppi chiave classificati ad es. per età, sesso, classe NYHA, livello di NT-proBNP, stato subacuto e stato di diabete mellito di tipo 2.

Esito riferito dal paziente - sintomi di insufficienza cardiaca
Il trattamento con dapagliflozin ha determinato un beneficio statisticamente significativo rispetto al placebo nei sintomi di insufficienza cardiaca, come misurato dalla variazione nel KCCQ-TSS al mese 8 rispetto al basale, (Win Ratio 1,11 [95% CI 1,03, 1,21]; p=0,0086). Sia la frequenza dei sintomi che il carico dei sintomi hanno contribuito ai risultati.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nelle analisi dei responder, la percentuale di pazienti che hanno manifestato un deterioramento moderato (≥ 5 punti) o ampio (≥ 14 punti) del KCCQ-TSS al mese 8 rispetto al basale era inferiore nel gruppo di trattamento con dapagliflozin; Il 24,1% dei pazienti trattati con dapagliflozin rispetto al 29,1% con placebo ha manifestato un deterioramento moderato (Odds Ratio 0,78 [95% CI 0,64, 0,95]) e il 13,5% dei pazienti trattati con dapagliflozin rispetto al 18,4% con placebo ha registrato un ampio deterioramento (Odds Ratio 0,70 [95 %CI 0,55, 0,88]). La proporzione di pazienti con un miglioramento da piccolo a moderato (≥ 13 punti) o un miglioramento ampio (≥ 17 punti) non differiva tra i gruppi di trattamento.

Insufficienza cardiaca negli studi DAPA-HF e DELIVER
In un'analisi aggregata di DAPA-HF e DELIVER, l'HR per dapagliflozin rispetto al placebo sull'endpoint composito di morte cardiovascolare, ricovero per insufficienza cardiaca o visita urgente per insufficienza cardiaca era 0,78 (95% CI 0,72, 0,85), p < 0,0001. L'effetto del trattamento è stato coerente in tutto il range della LVEF, senza attenuazione dell'effetto in funzione della LVEF.

In un'analisi aggregata pre-specificata a livello di soggetto degli studi DAPA-HF e DELIVER, dapagliflozin rispetto al placebo ha ridotto il rischio di morte cardiovascolare (HR 0,85 [IC 95% 0,75, 0,96], p=0,0115). Entrambi gli studi hanno contribuito all'effetto.

Malattia renale cronica

Lo studio per valutare l'effetto di Dapagliflozin sugli esiti renali e sulla mortalità cardiovascolare nei pazienti con malattia renale cronica (DAPA-CKD) è stato uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti con malattia renale cronica (CKD) con eGFR da ≥ 25 a 75 mL/min/1,73 m^2 e albuminuria (ACR ≥ 200 e ≤ 5000 mg/g) per determinare, rispetto al placebo, l'effetto di dapagliflozin, quando aggiunto alla terapia standard di base, sull'incidenza dell'obiettivo (*endpoint*) composito di declino sostenuto ≥ 50% di eGFR, malattia renale allo stadio terminale (ESKD) (definito come eGFR sostenuto < 15 mL/min/1,73 m^2, trattamento cronico di dialisi o trapianto renale), morte cardiovascolare o renale.

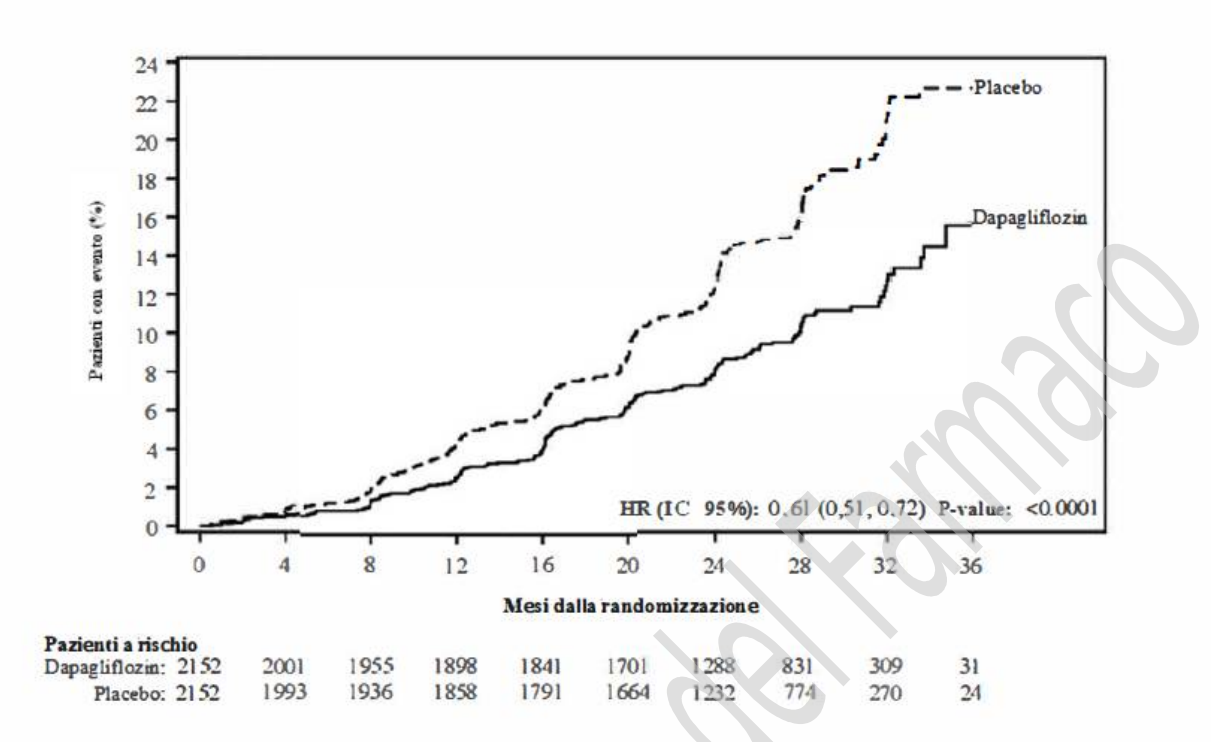
Dei 4.304 pazienti, 2.152 sono stati randomizzati con dapagliflozin 10 mg e 2.152 con placebo e seguiti per una mediana di 28,5 mesi. Il trattamento è stato continuato se, durante lo studio, l'eGFR era sceso a livelli inferiori a 25 mL/min/1,73 m^2 e poteva continuare nei casi in cui era necessaria la dialisi.

L'età media della popolazione in studio era di 61,8 anni, il 66,9% era di sesso maschile. Al basale, l'eGFR medio era 43,1 mL/min/1,73 m^2 e l'ACR mediano era 949,3 mg/g, il 44,1% dei pazienti aveva eGFR da 30 a < 45 mL/min/1,73 m^2 e il 14,5% aveva eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2. Il 67,5% dei pazienti aveva il diabete mellito di tipo 2. I pazienti erano in terapia standard (SOC); il 97,0% dei pazienti è stato trattato con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) o un bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB).

Lo studio è stato interrotto anticipatamente per efficacia prima dell'analisi pianificata sulla base di una raccomandazione del Comitato Indipendente di monitoraggio dei dati. Dapagliflozin è risultato superiore al placebo nel prevenire l'obiettivo (*endpoint*) composito primario di un calo sostenuto ≥ 50% dell'eGFR, raggiungimento dello stadio terminale della malattia renale, morte cardiovascolare o renale. Sulla base della curva di Kaplan-Meier, il tempo per il primo raggiungimento dell'obiettivo (*endpoint*) composito primario, l'effetto del trattamento è stato evidente a partire dai 4 mesi ed è stato mantenuto fino alla fine dello studio (Figura 7).

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Figura 7: Tempo per il raggiungimento dell'obiettivo (*endpoint*) composito primario, di un calo sostenuto ≥ 50% dell'eGFR, malattia renale allo stadio terminale, morte cardiovascolare o renale



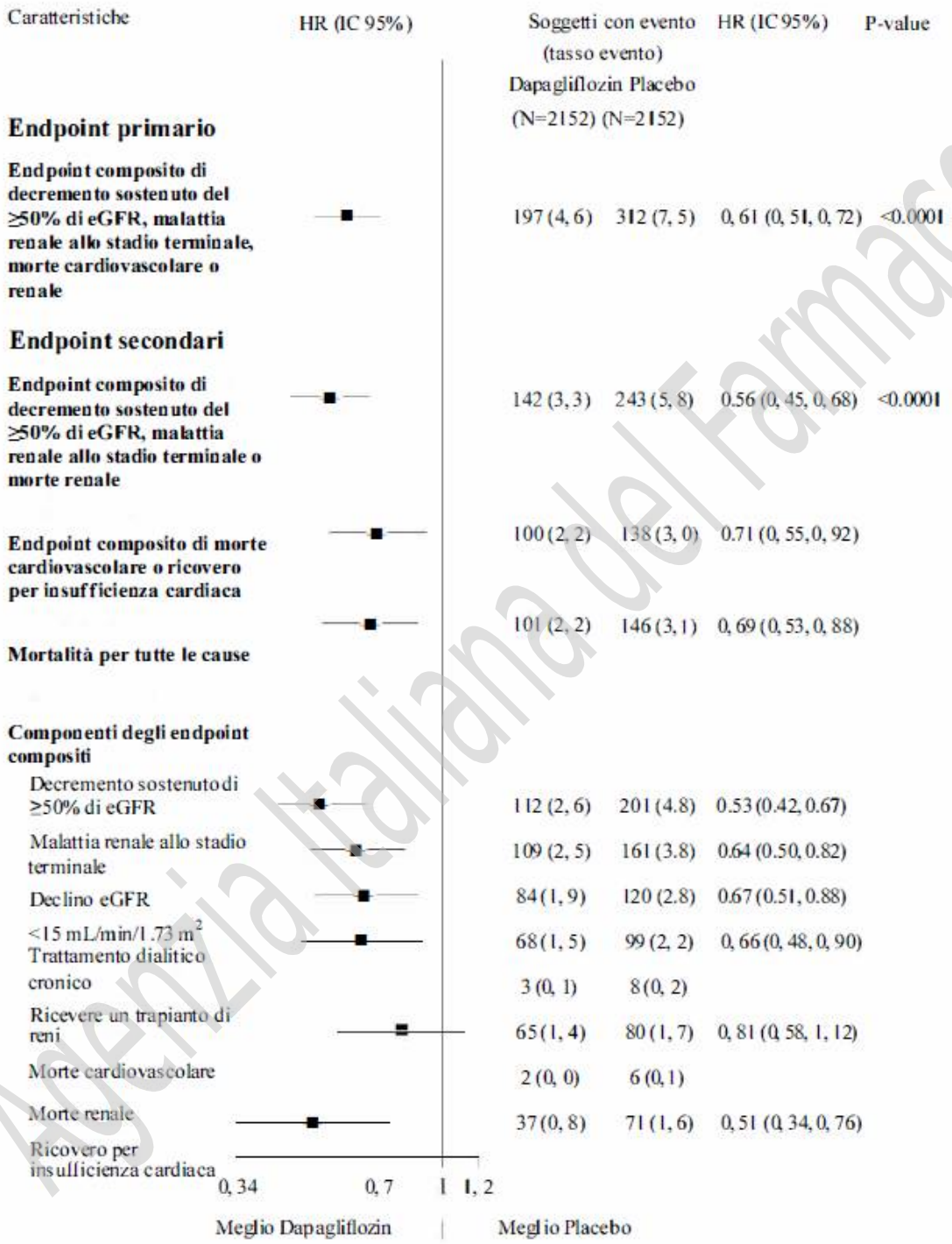
Pazienti a rischio è il numero di pazienti a rischio all'inizio del periodo.

Tutti e quattro i componenti dell'obiettivo (*endpoint*) composito primario hanno, individualmente, contribuito all'effetto del trattamento. Dapagliflozin ha anche ridotto l'incidenza dell'obiettivo (*endpoint*) composito di un calo sostenuto ≥ 50% dell'eGFR, malattia renale allo stadio terminale o morte renale e l'obiettivo (*endpoint*) composito di morte cardiovascolare e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Nei pazienti con malattia renale cronica, il trattamento con dapagliflozin ha

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

migliorato la sopravvivenza globale, con una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause (Figura 8).

Figura 8: Effetti del trattamento per gli obiettivi (*endpoints*) compositi primari e secondari, i loro singoli componenti e la mortalità per tutte le cause



Il numero di primi eventi per i singoli componenti è il numero effettivo di primi eventi per ciascun componente e non si somma al numero di eventi nell'obiettivo (*endpoint*) composito.
I tassi di eventi sono presentati come il numero di soggetti con evento per 100 pazienti anno di osservazione (*follow-up*).
Le stime del rapporto di rischio *(hazard ratio)* non sono presentate per i sottogruppi con un totale di meno di 15 eventi combinazione di entrambi i bracci.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il beneficio del trattamento di dapagliflozin è stato coerente nei pazienti con malattia renale cronica con diabete mellito di tipo 2 e senza diabete. Dapagliflozin ha ridotto l'obiettivo (*endpoint*) composito primario di un calo sostenuto ≥ 50% dell'eGFR, malattia renale allo stadio terminale, morte cardiovascolare o renale con un HR di 0,64 (95% IC 0,52; 0,79) in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e 0,50 (95% IC 0,35; 0,72) in pazienti senza diabete.

Il beneficio del trattamento di dapagliflozin rispetto al placebo sull'obiettivo (*endpoint*) primario è stato coerente anche in altri sottogruppi chiave, che includevano livelli di eGFR, età, sesso e regione.

Popolazione pediatrica

Diabete mellito di tipo 2
In uno studio clinico su bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 24 anni con diabete mellito di tipo 2, 39 pazienti sono stati randomizzati a dapagliflozin 10 mg e 33 a placebo, in aggiunta a metformina, insulina o una combinazione di metformina e insulina. Al momento della randomizzazione, il 74% dei pazienti aveva <18 anni di età. La variazione media aggiustata di HbA1c per dapagliflozin rispetto al placebo dal basale alla settimana 24 è stata di -0,75% (95% IC -1,65, 0,15). Nel gruppo di età < 18 anni la variazione media aggiustata di HbA1c per dapagliflozin rispetto al placebo è stata di -0,59% (95% IC -1,66, 0,48). Nel gruppo di età ≥ 18 anni, la variazione media rispetto al basale di HbA1c è stata -1,52% nel gruppo trattato con dapagliflozin (n=9) e 0,17% nel gruppo trattato con placebo (n=6). L'efficacia e la sicurezza sono state simili a quelle osservate nella popolazione adulta trattata con dapagliflozin. La sicurezza e la tollerabilità sono state ulteriormente confermate in un'estensione di sicurezza dello studio di 28 settimane.

Insufficienza cardiaca e malattia renale cronica
L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero all'obbligo di presentare i risultati di studi con dapagliflozin in tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica per la prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e nel trattamento della malattia renale cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dapagliflozin è assorbito in modo rapido ed efficace dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di dapagliflozin vengono raggiunte generalmente entro 2 ore dalla somministrazione in condizioni di digiuno. La media geometrica dei valori di C_{max} e AUC_{τ} di dapagliflozin allo stato stazionario, rilevati in seguito alla somministrazione in singola dose giornaliera di dapagliflozin 10 mg, sono rispettivamente di 158 ng/mL e di 628 ng ora/mL. La biodisponibilità orale assoluta di dapagliflozin in seguito alla somministrazione di una dose di 10 mg è del 78%. La somministrazione in concomitanza con un pasto ad alto contenuto di grassi ha ridotto la C_{max} di dapagliflozin fino ad un massimo del 50% e ha prolungato il T_{max} di circa 1 ora, ma non ha alterato l'AUC in confronto a quanto osservato in condizioni di digiuno. Queste variazioni non sono considerate clinicamente significative. Pertanto, Forxiga può essere assunto in concomitanza o meno dei pasti.

Distribuzione

Dapagliflozin è legato alle proteine per circa il 91%. Il legame con le proteine non è risultato alterato in presenza di vari stati di malattia (es. compromissione renale o compromissione epatica). Il volume medio di distribuzione di dapagliflozin allo stato stazionario è risultato pari a 118 litri.

Biotrasformazione

Dapagliflozin viene ampiamente metabolizzato, principalmente a dapagliflozin 3-O-glucuronide, che è un metabolita inattivo. Dapagliflozin 3-O-glucuronide o gli altri metaboliti non contribuiscono a produrre gli effetti ipoglicemizzanti. La formazione di dapagliflozin 3-O-glucuronide è mediata da

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

UGT1A9, un enzima presente nel fegato e nel rene, e il processo metabolico mediato da CYP rappresentava una via secondaria di clearance nell'uomo.

Eliminazione

L'emivita plasmatica terminale media ($t_{1/2}$) di dapagliflozin è risultata di 12,9 ore in seguito alla somministrazione di una dose orale singola di dapagliflozin 10 mg in soggetti sani. La clearance sistemica media totale di dapagliflozin, somministrato per via endovenosa era pari a 207 mL/min. Dapagliflozin e i relativi metaboliti sono eliminati principalmente attraverso l'escrezione urinaria, con meno del 2% come dapagliflozin in forma immodificata. Dopo la somministrazione di una dose di [^{14}C]-dapagliflozin 50 mg, è stato recuperato il 96%, il 75% nelle urine e il 21% nelle feci. Nelle feci, il 15% circa della dose è stata escreta sotto forma di farmaco progenitore.

Linearità

L'esposizione a dapagliflozin è aumentata in modo proporzionale rispetto all'incremento della dose di dapagliflozin nell'intervallo di 0,1-500 mg e il suo profilo farmacocinetico non è mutato nel tempo in seguito a somministrazioni giornaliere ripetute fino a un massimo di 24 settimane.

Popolazioni speciali

Compromissione renale
Allo stato stazionario (20 mg di dapagliflozin somministrati una volta al giorno per 7 giorni), i soggetti con diabete mellito di tipo 2 e compromissione renale lieve, moderata o severa (secondo quanto stabilito in base alla clearance plasmatica dello ioexolo) evidenziavano esposizioni sistemiche medie a dapagliflozin rispettivamente del 32%, del 60% e più dell'87%, rispetto a quelle dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e una funzione renale normale. L'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore allo stato stazionario è risultata altamente dipendente dalla funzione renale e nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 e una funzione renale normale o compromissione renale lieve, moderata o severa sono stati escreti rispettivamente 85, 52, 18 e 11 g di glucosio/giorno. Non è noto l'impatto dell'emodialisi sull'esposizione a dapagliflozin. L'effetto della ridotta funzionalità renale sull'esposizione sistemica è stato valutato in un modello farmacocinetico di popolazione. In linea con i risultati precedenti, l'AUC prevista dal modello era più alta nei pazienti con malattia renale cronica rispetto ai pazienti con funzione renale normale e non era significativamente diversa nei pazienti con malattia renale cronica con diabete mellito di tipo 2 e senza diabete.

Compromissione epatica
Nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (classi Child-Pugh A e B), valori medi di C_{max} e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente fino al 12% e 36% maggiori, in confronto a quelli rilevati nei soggetti sani di controllo appaiati. Queste differenze non sono state considerate clinicamente significative. Nei soggetti con compromissione epatica grave (classe Child-Pugh C), i valori medi di C_{max} e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente del 40% e del 67% superiori rispetto ai controlli sani appaiati.

Anziani (≥ 65 anni)
Non si mostra alcun incremento clinicamente rilevante nell'esposizione in base unicamente all'età nei soggetti fino a 70 anni. Tuttavia, si può prevedere un aumento dell'esposizione dovuto a una diminuzione della funzione renale correlata all'età. Non sono disponibili dati sufficienti per poter trarre conclusioni in merito all'esposizione nei pazienti di età > 70 anni.

Popolazione pediatrica
Il profilo farmacocinetico e farmacodinamico (glicosuria) nei bambini con diabete mellito di tipo 2 di 10-17 anni di età erano simili a quelle osservate negli adulti con diabete mellito di tipo 2.

Sesso
L'AUC_{ss} media di dapagliflozin nelle donne è stata stimata superiore del 22% circa rispetto a quella rilevata negli uomini.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Etnia
Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nelle esposizioni sistemiche tra i soggetti di Etnia Bianca, Nera o Asiatica.

Peso corporeo
È stato riscontrato che l'esposizione a dapagliflozin diminuisce con l'aumentare del peso corporeo. Di conseguenza, i pazienti con un peso corporeo ridotto possono avere talvolta un'esposizione aumentata e i soggetti con un peso corporeo elevato possono avere talvolta un'esposizione ridotta. Tuttavia, le differenze relative all'esposizione non sono state considerate clinicamente significative.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e fertilità. Dapagliflozin non induce tumori nei topi o nei ratti a qualsiasi delle dosi valutate in studi di carcinogenicità a due anni.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

La somministrazione diretta di dapagliflozin in ratti giovani appena svezzati e l'esposizione indiretta nel corso dell'ultima fase della gravidanza (periodi di tempo corrispondenti al secondo e al terzo trimestre di gravidanza rispetto allo sviluppo renale nell'uomo) e durante l'allattamento sono associate ciascuna a un aumento dell'incidenza e/o della gravità delle dilatazioni tubulari e pelviche renali nella progenie.

Nell'ambito di uno studio di tossicità condotto su animali giovani, quando dapagliflozin è stato somministrato direttamente a ratti giovani a partire dal 21° giorno fino al 90° giorno successivo alla nascita, sono state rilevate dilatazioni tubulari e pelviche renali a tutti i livelli di dose; le esposizioni dei cuccioli alla dose più bassa testata erano ≥ 15 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Questi risultati sono stati associati ad incrementi dose-correlati del peso del rene e all'ingrossamento macroscopico del rene rilevato a tutti i dosaggi. Le dilatazioni della pelvi renale e tubulari, osservate negli animali giovani, non sono completamente scomparse entro il periodo approssimativo di recupero pari a 1 mese.

In uno studio isolato sullo sviluppo prenatale e postnatale, alcune madri di ratti sono state trattate a partire dal 6° giorno di gestazione fino al 21° giorno dopo la nascita, mentre la progenie è stata esposta indirettamente *in utero* e durante l'intero periodo di allattamento (è stato condotto uno studio satellite per valutare le esposizioni a dapagliflozin nel latte e nella progenie). È stato osservato un aumento dell'incidenza o della gravità della dilatazione della pelvi renale nella progenie adulta delle madri trattate, benché soltanto alla dose massima testata (le esposizioni delle madri associate e della progenie a dapagliflozin erano rispettivamente 1.415 volte e 137 volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata). L'ulteriore tossicità inerente allo sviluppo era limitata alle riduzioni dose-correlata del peso corporeo della progenie ed è stata osservata soltanto a dosaggi ≥ 15 mg/kg/*die* (associati ad esposizioni della progenie che sono ≥ 29 volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata). La tossicità nelle madri è risultata evidente soltanto alla dose massima testata, ed era limitata a riduzioni transitorie del peso corporeo e del consumo di cibo alla somministrazione della dose. Il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) per la tossicità sullo sviluppo, alla dose minima testata, è associato a un'esposizione sistemica materna multipla che è circa 19 volte il valore umano alla dose massima raccomandata nell'uomo.

In ulteriori studi sullo sviluppo embrio-fetale condotti su ratti e conigli, dapagliflozin è stato somministrato ad intervalli coincidenti con le fasi più importanti dell'organogenesi in ogni specie. Non è stata osservata nei conigli alcuna forma di tossicità nelle madri o nello sviluppo a qualsiasi dose testata; il dosaggio massimo testato è associato a un'esposizione sistemica multipla di circa

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

1.191 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Nei ratti, dapagliflozin non è risultato embrioletale né teratogeno ad esposizioni fino a 1.441 volte la dose massima raccomandata nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460i)
Lattosio
Crospovidone (E1202)
Silicio diossido (E551)
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento

Polivinile alcool (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Alu/Alu

Forxiga 5 mg compresse rivestite con film

Confezione da 14, 28 e 98 compresse rivestite con film in blister calendarizzati non perforati
Confezione da 30x1 e 90x1 compresse rivestite con film in blister perforati divisibili per dose unitaria

Forxiga 10 mg compresse rivestite con film

Confezione da 14, 28 e 98 compresse rivestite con film in blister calendarizzati non perforati.
Confezione da 10x1, 30x1 e 90x1 compresse rivestite con film in blister perforati divisibili per dose unitaria.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Forxiga 5 mg compresse rivestite con film

EU/1/12/795/001 14 compresse rivestite con film
EU/1/12/795/002 28 compresse rivestite con film
EU/1/12/795/003 98 compresse rivestite con film
EU/1/12/795/004 30 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film
EU/1/12/795/005 90 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film

Forxiga 10 mg compresse rivestite con film

EU/1/12/795/006 14 compresse rivestite con film
EU/1/12/795/007 28 compresse rivestite con film
EU/1/12/795/008 98 compresse rivestite con film
EU/1/12/795/009 30 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film
EU/1/12/795/010 90 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film
EU/1/12/795/011 10 x 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 Novembre 2012
Data del rinnovo più recente: 28 Agosto 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svezia

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Regno Unito

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali.
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Documento reso disponibile da AIFA il 15/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco