

מרץ 2019

רופא/ה נכבד/ה  
רוקח/ת נכבד/ה שלום רב,

**פרסום עדכון בעלון התכשיר : Forxiga 5 mg film-coated tablets**  
**Forxiga 10 mg film-coated tablets**

**הרכב:**

Forxiga 5 mg film-coated tablets :  
Each tablet contains dapagliflozin propanediol monohydrate equivalent to 5 mg dapagliflozin.

Forxiga 10 mg film-coated tablets:  
Each tablet contains dapagliflozin propanediol monohydrate equivalent to 10 mg dapagliflozin.

**התוויה:**

Forxiga is indicated in adults aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as:

Monotherapy

When diet and exercise alone do not provide adequate glycaemic control in patients for whom use of metformin is considered inappropriate due to intolerance.

Add-on combination therapy

In combination with other glucose-lowering medicinal products including insulin, when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control (see sections 4.4, 4.5 and 5.1 for available data on different combinations).

חברת אסטרזהניקה ישראל מבקשת להודיע על עדכון עלון בהתאם להוראות משרד הבריאות בתאריך ינואר 2019.

**העדכון העיקרי בעלון לרופא הוא:**

**4.4 Special warnings and precautions for use**

Ketoacidosis

Reports of ketoacidosis, including life-threatening and fatal cases, have been identified in post marketing surveillance in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus receiving sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors, including FORXIGA.

The reports were seen in patients treated with type 2 diabetes and type 1 diabetes. FORXIGA is not indicated for the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus.

In a number of cases, the presentation of the condition was atypical with only moderately increased blood (Relative to expectations in diabetic ketoacidosis) glucose values, below 14

mmol/l (250 mg/dl), therefore the ketoacidosis wasn't immediately identified, and treatment was delayed.

DKA risk factors includes: Insulin dose reduction, acute febrile illness, reduced caloric intake due to illness or surgery, dehydration, pancreatic disorders suggesting insulin deficiency (e.g., type 1 diabetes, history of pancreatitis or pancreatic surgery), and alcohol abuse. The patients Risk factors should be assessed and taken into consideration before beginning treatment with FORXIGA.

You should monitor DKA and consider a temporary interruption of treatment in situation that raise the risk of developing DKA, such as: hospitalization for major surgical procedures or acute serious medical illnesses.

Patients should be alerted to symptoms and signs of DKA, including: nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, difficulty breathing, lack of appetite, confusion, a sweet smell to the breath, a sweet or metallic taste in the mouth, or a different odour to urine or sweat.

Patients should be assessed for ketoacidosis immediately if these symptoms occur, regardless of blood glucose level (even if their blood glucose levels are less than 250 mg/dL).

If ketoacidosis is suspected, FORXIGA should be discontinued, the patient should be evaluated and prompt treatment should be instituted.

#### Lower limb amputations

An increase in cases of lower limb amputation (primarily of the toe) has been observed in ongoing long-term, clinical studies with another SGLT2 inhibitor. It is unknown whether this constitutes a class effect. Like for all diabetic patients it is important to counsel patients on routine preventative foot care.

#### Fournier's gangrene

There are few reports of necrotizing fasciitis / Fournier's gangrene in patients taking SGLT-2 inhibitors.

There is a difficulty to assess the Correlation between Fournier's gangrene to FORXIGA since Obesity and diabetes are risk factors for developing Fournier's gangrene.

The symptoms of this infection include: tenderness, redness, or swelling of the genitals or the area from the genitals back to the rectum and have a fever above 38 °C or a general feeling of being unwell.

Health care professionals should assess patients for Fournier's gangrene if they present with the symptoms described above. If suspected, start treatment immediately. Discontinue the SGLT2 inhibitor, closely monitor blood glucose levels, and provide appropriate alternative therapy for glycemic control.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

#### **Interference with 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) Assay**

Monitoring glycemic control with 1,5-AG assay is not recommended as measurements of 1,5AG are unreliable in assessing glycemic control in patients taking SGLT2 inhibitors. Use alternative methods to monitor glycemic control.

### **4.8 Undesirable effects**

Table 1. Adverse reactions in placebo-controlled studies<sup>a</sup>

<b>System organ class</b>	<b>Very common</b>	<b>Common*</b>	<b>Uncommon**</b>	<u>Rare</u>
<i>Infections and infestations</i>		Vulvovaginitis, balanitis and related genital infections <sup>*b,c</sup> Urinary tract infection <sup>*b,d</sup>	Fungal infection**	
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	Hypoglycaemia (when used with SU or insulin) <sup>b</sup>		Volume depletion <sup>b,e</sup> Thirst**	Diabetic ketoacidosis <sup>i</sup>
<i>Nervous system disorders</i>		Dizziness		
<i>Gastrointestinal disorders</i>			Constipation** Dry mouth**	
<u><i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i></u>		Rash <sup>i</sup>		

<sup>i</sup>See section 4.4

<sup>j</sup>Adverse reaction was identified through postmarketing surveillance. Rash includes the following preferred terms, listed in order of frequency in clinical trials: rash, rash generalised, rash pruritic, rash macular, rash maculo-papular, rash pustular, rash vesicular, and rash erythematous. In active- and placebo-controlled clinical trials (dapagliflozin, N=5936, All control, N=3403), the frequency of rash was similar for dapagliflozin (1.4%) and all control (1.4%), respectively.

## 5. Pharmacological properties

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, Sodium glucose co-transporter (SGLT-2) ATC code: A10BK01

#### Clinical efficacy and safety

Fourteen double-blind, randomised, controlled clinical trials were conducted with 7,056 subjects with type 2 diabetes to evaluate the efficacy and safety of Forxiga; 4,737 subjects in these studies were treated with dapagliflozin. Twelve studies had a treatment period of 24 weeks duration, 8 with long-term extensions ranging from 24 to 80 weeks (up to a total study duration of 104 weeks), one study had a 28-week treatment period, and one study was 52 weeks in duration with long-term extensions of 52 and 104 weeks (total study duration of 208 weeks). Mean duration of diabetes ranged from 1.4 to 16.9 years. Fifty-two percent (50%) had mild renal impairment and 11% had moderate renal impairment. Fifty-one percent (51%) of the subjects were men, 84% were White, 8% were Asian, 3% were Black and 4% were of other racial groups. Eighty one percent (81%) of the subjects had a body mass index (BMI)  $\geq 27$ . Furthermore, two 12-week, placebo-controlled studies were conducted in patients with inadequately controlled type 2 diabetes and hypertension.

In combination with metformin in drug-naive patients

A total of 1,236 drug-naive patients with inadequately controlled type 2 diabetes (HbA1c  $\geq 7.5\%$  and  $\leq 12\%$ ) participated in two active-controlled studies of 24 weeks duration to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin (5 mg or 10 mg) in combination with metformin in drug-naive patients versus therapy with the monocomponents.

Treatment with dapagliflozin 10 mg in combination with metformin (up to 2000 mg per day) provided significant improvements in HbA1c compared to the individual components (Table 7), and led to greater reductions in fasting plasma glucose (FPG) (compared to the individual components) and body weight (compared to metformin).

Table 7: Results at Week 24 (LOCFa) in an active-controlled study of dapagliflozin and metformin combination therapy in drug-naive patients

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + Metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N <sup>b</sup>	211 <sup>b</sup>	219 <sup>b</sup>	208 <sup>b</sup>
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	9.10	9.03	9.03
Change from baseline <sup>c</sup>	-1.98	-1.45	-1.44
Difference from dapagliflozin <sup>c</sup>	-0.53*		
(95% CI)	(-0.74, -0.32)		
Difference from metformin <sup>c</sup>	-0.54*	-0.01	
(95% CI)	(-0.75, -0.33)	(-0.22, 0.20)	

<sup>a</sup>LOCF: last observation (prior to rescue for rescued patients) carried forward.

<sup>b</sup>All randomised patients who took at least one dose of double-blind study medication during the short-term double-blind period.

<sup>c</sup>Least squares mean adjusted for baseline value.

\*p-value <0.0001.

Combination therapy with prolonged-release exenatide

In a 28-week, double-blind, active comparator-controlled study, the combination of dapagliflozin and prolonged-release exenatide (a GLP-1 receptor agonist) was compared to dapagliflozin alone and prolonged-release exenatide alone in subjects with inadequate glycaemic control on metformin alone (HbA1c  $\geq$  8% and  $\leq$  12%). All treatment groups had a reduction in HbA1c compared to baseline. The combination treatment with dapagliflozin 10 mg and prolonged-release exenatide group showed superior reductions in HbA1c from baseline compared to dapagliflozin alone and prolonged-release exenatide alone (Table 8).

Table 8. Results of one 28-week trial of dapagliflozin and prolonged-release exenatide versus dapagliflozin alone and prolonged-release exenatide alone, in combination with metformin (intent to treat patients)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg QD + Prolonged-release exenatide 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW	Prolonged-release exenatide 2 mg QW + Placebo QD
N	228	230	227
<b>HbA1c (%)</b>			
Baseline (mean)	9.29	9.25	9.26
Change from baseline <sup>a</sup>	-1.98	-1.39	-1.60
Mean difference in change from baseline between combination and single active agent (95% CI)		-0.59* (-0.84, -0.34)	-0.38** (-0.63, -0.13)
Subjects (%) achieving HbA1c < 7%	44.7	19.1	26.9
<b>Body weight (kg)</b>			
Baseline (mean)	92.13	90.87	89.12
Change from baseline <sup>a</sup>	-3.55	-2.22	-1.56
Mean difference in change from baseline between combination and single active agent (95% CI)		-1.33* (-2.12, -0.55)	-2.00* (-2.79, -1.20)

QD=once daily, QW=once weekly, N=number of patients, CI=confidence interval.

<sup>a</sup>Adjusted least squares means (LS Means) and treatment group difference(s) in the change from baseline values at Week 28 are modelled using a mixed model with repeated measures (MMRM)

including treatment, region, baseline HbA1c stratum (< 9.0% or ≥ 9.0%), week, and treatment by week interaction as fixed factors, and baseline value as a covariate.

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

P-values are all adjusted p-values for multiplicity.

Analyses exclude measurements post rescue therapy and post premature discontinuation of study medicinal product.

### Fasting plasma glucose

Combination therapy of dapagliflozin 10 mg and prolonged-release exenatide resulted in significantly greater reductions in FPG at Week 28: -3.66 mmol/l (-65.8 mg/dl), compared to -2.73 mmol/l (-49.2 mg/dl) for dapagliflozin alone (p < 0.001) and -2.54 mmol/l (-45.8 mg/dl) for exenatide alone (p < 0.001).

### Post-prandial glucose

Combination therapy of dapagliflozin 10 mg and prolonged-release exenatide resulted in significantly greater reductions in 2-hour post-prandial glucose at Week 28 compared to either agent alone.

### Body weight

The combination of dapagliflozin 10 mg and prolonged-release exenatide demonstrated significantly greater weight reductions compared to either agent alone (Table 7).

### Blood pressure

Combination therapy of dapagliflozin 10 mg and prolonged-release exenatide resulted in a significantly greater reduction in systolic blood pressure at Week 28 (-4.3 mmHg) compared to dapagliflozin alone (-1.8 mmHg, p < 0.05) and prolonged-release exenatide alone (-1.2 mmHg, p < 0.01).

## **העדכון העיקרי בעלון לצרכן הוא:**

### **1. למה מיועדת התרופה?**

פורסיגה ניתנת לטיפול בסוכרת מסוג 2 במבוגרים (גיל 18 ומעלה), כאשר הסוכרת אינה מאוזנת בטיפול בתרופות אחרות לסוכרת, דיאטה ופעילות גופנית.  
הרופא יכול להנחות אותך ליטול פורסיגה לבד, במקרה של אי סבילות למטפורמין, או בשילוב יחד עם תרופות אחרות לטיפול בסוכרת, הניטלות בבליעה ד/אז כולל אינסולין בעת הטיפול בפורסיגה, חשוב לשלב דיאטה ופעילות גופנית, בהתאם להנחיות הרופא/ הצוות הרפואי.

### **2. לפני שימוש בתרופה**

#### **אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בפורסיגה**

#### **לפני הטיפול בפורסיגה ספר לרופא, לרוקח או לאחות אם:**

הנך מפתח אחד מהסימנים הבאים, שיכול להיות סימן לקטואצידוזיס: בחילה, הקאה, כאבים באזור הבטן, עייפות, נשימה מאומצת. קשיי נשימה, איבוד תאבון, בלבול, ריח אציטון בנשימה, טעם אופייני בפה ושינוי ריח שתן/זיעה..

גורמי סיכון לקטואצידוזיס: הפחתה של מינון אינסולין, מחלה אקוטית, ירידה בצריכה הקלורית עקב מחלה או ניתוח, התייבשות, מחלות בלבב שמקושרות לחוסר באינסולין (כגון סוכרת סוג 1, היסטוריה של דלקות בלבב או ניתוחים) וצריכת אלכוהול מוזגמת

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

#### אופן הנטילה

- אין מידע בנוגע לריסוק, חצייה וכתישת הטבליה

הרופא יכול לרשום פורסיגה עם תרופות אחרות להורדת רמת הסוכר בדם. זו יכולה להיות תרופה הניתנת דרך הפה או בהזרקה כמו אינסולין או משפיעי הקולטן לחלבון GLP-1. יש לזכור לקחת את התרופה האחרת שהרופא רשם. זה יעזור לך לקבל את התוצאות הטובות ביותר לבריאותך.

#### 4. תופעות לוואי

**חמצת קטוטית של סוכרת, מופיעה לעיתים נדירות (משפיעה על עד 1 מתוך 100 מטופלים) אלו הם הסימנים של החמצת הקטוטית הסכרתית (ראה גם סעיף 2 "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בפורסיגה"):**

- רמות גבוהות של קטונים בשתן או בדם
- אובדן מהיר של משקל
- הרגשת חולי או חולי
- כאבי בטן
- צמא מוגבר
- נשימות מהירות ועמוקות
- בלבול
- עייפות או ישנוניות לא אופייניים
- ריח מתוק בנשימה, טעם מתכתי מתוק בפה או ריח שונה או מתוק בשתן שלך או בזיעה
- תופעה זאת עלולה להתרחש ללא קשר לרמות הסוכר (גלוקוז) בדם שלך. ייתכן והרופא יחליט להפסיק זמנית או לצמצם את הטיפול בפורסיגה.

**יש לפנות בהקדם האפשרי לרופא אם הינך מבחין באחת מתופעות הלוואי הבאות –**

- יש לפנות לעזרה רפואית מידית במקרה של התסמינים הבאים: אודם, רגישות או נפיחות באיזור הגנטילי עד פי הטבעת וחום מעל 38°C או הרגשה כללית רעה.
- תסמינים אלו עלולים להידרדר במהירות ולכן חשוב לפנות לעזרה רפואית במהירות.

#### תופעות לוואי אחרות בעת שימוש בפורסיגה:

- שינוי ברמות הפינולי הקראטנין הכלייתי (נראה בבדיקות)
- פריחה

העלונים מפורסמים במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום.

בכבוד רב,

קארין קנבל דובסון  
רוקחת ממונה  
אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ

אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ, ת.ד. 1455, הוד השרון 4524075  
טלפון 09-7406528 פקס 09-7406527