BILAG I

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Forxiga 5 mg filmovertrukne tabletter
Forxiga 10 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Forxiga 5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder dapagliflozinpropanediolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver 5 mg tablet indeholder 25 mg lactose.

Forxiga 10 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder dapagliflozinpropanediolmonohydrat svarende til 10 mg dapagliflozin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver 10 mg tablet indeholder 50 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Forxiga 5 mg filmovertrukne tabletter

Gule, bikonvekse, runde, filmovertrukne tabletter, 0,7 cm i diameter, med "5" indgraveret på den ene side og "1427" indgraveret på den anden side.

Forxiga 10 mg filmovertrukne tabletter

Gule, bikonvekse, ca. 1,1 x 0,8 cm diagonalt ruderformede, filmovertrukne tabletter med "10" indgraveret på den ene side og "1428" indgraveret på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Type 2-diabetes mellitus

Forxiga er indiceret til voksne og børn i alderen 10 år og derover til behandling af utilstrækkelig kontrolleret type 2-diabetes mellitus i tillæg til diæt og motion

- som monoterapi når metformin ikke anses for velegnet på grund af intolerance.
- som tillægsbehandling til andre lægemidler til behandling af type 2-diabetes.

For studieresultater angående en kombination af behandlinger, virkning på glykæmisk kontrol, kardiovaskulære og renale hændelser og de undersøgte populationer, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

Hjertesvigt

Forxiga er indiceret til voksne til behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt.

Kronisk nyresygdom

Forxiga er indiceret til behandling af kronisk nyresygdom hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Type 2-diabetes mellitus
Den anbefalede dosis er 10 mg dapagliflozin én gang dagligt.

Når dapagliflozin anvendes i kombination med insulin eller et ß-cellestimulerende middel såsom et sulfonylurinstof, kan det overvejes at give en lavere dosis af insulinet eller det ß-cellestimulerende middel for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjertesvigt
Den anbefalede dosis er 10 mg dapagliflozin en gang dagligt.

Kronisk nyresygdom
Den anbefalede dosis er 10 mg dapagliflozin en gang dagligt.

Særlige patientgrupper
Nedsat nyrefunktion
Det er ikke nødvendigt at justere dosis baseret på nyrefunktionen.

På grund af begrænset erfaring anbefales det ikke at initiere behandling med dapagliflozin hos patienter med GFR < 25 ml/min.

Hos patienter med type 2-diabetes mellitus er den glukosesænkende virkning af dapagliflozin reduceret, når den glomerulære filtrationshastighed (GFR) er under 45 ml/min, og udebliver sandsynligvis hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Hvis GFR falder til under 45 ml/min, skal yderligere glukosesænkende behandling derfor overvejes hos patienter med type 2-diabetes mellitus, hvis der er brug for yderligere glykæmisk kontrol (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsat leverfunktion
Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion anbefales en startdosis på 5 mg. Hvis denne dosis er veltolereret, kan dosis øges til 10 mg (se pkt. 4.4 og 5.2).

Ældre (≥ 65 år)
Der foreligger ingen anbefalinger om dosisjusteringer baseret på alder.

Pædiatrisk population
Ingen dosisjustering er nødvendig til behandling af type 2-diabetes mellitus hos børn i alderen 10 år og derover (se pkt. 5.1 og 5.2). Der er ingen data tilgængelige hos børn under 10 år.

Sikkerhed og effekt af dapagliflozin til behandling af hjertesvigt eller til behandling af kronisk nyresygdom hos børn < 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Forxiga kan tages oralt én gang dagligt på et hvilket som helst tidspunkt af dagen med eller uden mad. Tabletterne skal sluges hele.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Dapagliflozin må ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes mellitus (se "Diabetisk ketoacidose" i pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

På grund af begrænset erfaring anbefales det ikke at initiere behandling med dapagliflozin hos patienter med GFR < 25 ml/min.

Den glukosesænkende effekt af dapagliflozin afhænger af nyrefunktionen og er reduceret hos patienter med GFR < 45 ml/min og udebliver sandsynligvis hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

I et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus med moderat nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min), oplevede en større andel af patienterne behandlet med dapagliflozin bivirkninger i form af en stigning i kreatinin, fosfat, parathyroideahormon (PTH) og hypotension sammenlignet med placebo.

Nedsat leverfunktion

Der er begrænset erfaring fra kliniske studier med patienter med nedsat leverfunktion. Eksponeringen for dapagliflozin er forhøjet hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Anvendelse til patienter med risiko for volumendepletering og/eller hypotension

Dapagliflozins virkningsmekanisme øger diuresen, hvilket kan medføre det moderate blodtryksfald, der er observeret i kliniske studier (se pkt. 5.1). Det kan være mere udtalt hos patienter med meget høje koncentrationer af glukose i blodet.

Dapagliflozin bør anvendes med forsigtighed til patienter, hvor det blodtryksfald, som lægemidlet kan fremkalde, kan udgøre en risiko for patienten. Dette gælder patienter i antihypertensiv behandling og med hypotension i anamnesen samt ældre patienter.

I tilfælde af tilstødende lidelser, der kan føre til volumendepletering (f.eks. mave-tarm-sygdom), monitoreres nøje for væskestatus (f.eks. objektiv undersøgelse, blodtryksmålinger, laboratorieprøver inklusive hæmatokrit og elektrolytter). Midlertidig afbrydelse af behandlingen med Forxiga anbefales hos patienter, som udvikler volumendepletering (se pkt. 4.8).

Diabetisk ketoacidose

Sjældne tilfælde af diabetisk ketoacidose (DKA), herunder livstruende og letale tilfælde, er blevet rapporteret hos patienter behandlet med natrium-glukose co-transporter 2 (SGLT2)-hæmmere, herunder dapagliflozin. I en række tilfælde var præsentationen af tilstanden atypisk med kun moderat forhøjede blodglukoseværdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl).

Risikoen for diabetisk ketoacidose skal overvejes i tilfælde af ikke-specifikke symptomer, såsom kvalme, opkastning, anoreksi, abdominalsmerter, udtalt tørst, vejrtrækningsbesvær, konfusion, usædvanlig træthed eller søvnighed. Patienterne skal straks vurderes for ketoacidose, hvis disse symptomer opstår, uanset blodglukoseniveau.

Hos patienter, hvor DKA mistænkes eller diagnosticeres, skal behandlingen med dapagliflozin straks stoppes.

Behandlingen bør afbrydes hos patienter, som hospitalindlægges på grund af større operationer eller alvorlige akutte sygdomme. Det anbefales, at disse patienter overvåges for ketonstoffer. Niveauet af ketonstoffer bør måles i blodet snarere end i urinen. Behandlingen med dapagliflozin kan genoptages, når ketonstofværdierne er normale, og patientens tilstand er stabiliseret.

Inden behandlingen med dapagliflozin påbegyndes, skal faktorer i patientens anamnese, der kan prædisponere for ketoacidose, vurderes.

Patienter, der kan have højere risiko for DKA, omfatter patienter med lav beta-cellefunktionsreserve (f.eks. type 2-diabetespatienter med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) og patienter med pankreatitis i anamnesen) , patienter med tilstande, der fører til begrænset fødeindtag eller alvorlig dehydrering, patienter for hvem insulindoserne er reduceret, og patienter med øget insulinbehov på grund af akut medicinsk sygdom, kirurgi eller alkoholmisbrug. SGLT2-hæmmere bør anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Genstart af behandling med SGLT2-hæmmer hos patienter, der oplever en DKA under behandling med SGLT2-hæmmer, anbefales ikke, medmindre en anden klar udløsende faktor identificeres og løses.

I studier af type 1-diabetes mellitus med dapagliflozin blev DKA rapporteret med almindelig frekvens. Dapagliflozin bør ikke anvendes til behandling af patienter med type 1-diabetes.

Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)

Efter markedsføring er der rapporteret om tilfælde af nekrotiserende fasciitis i perineum (også kendt som Fourniers gangræn) hos kvindelige og mandlige patienter, der behandles med SGLT2-hæmmere (se pkt. 4.8). Dette er en sjælden, men alvorlig og potentielt livstruende hændelse, der kræver hurtig operation og antibiotisk behandling.

Patienter skal have besked på at søge lægehjælp, hvis de oplever en kombination af smerter, ømhed, erytem eller hævelse i området omkring kønsdelene eller mellemkødet med feber eller utilpashed. Vær opmærksom på, at såvel urogenitale infektioner som abscesser i mellemkødet kan optræde før forekomst af nekrotiserende fasciitis. Hvis der er mistanke om Fourniers gangræn, bør Forxiga seponeres, og øjeblikkelig behandling (herunder antibiotika og kirurgisk debridement) bør iværksættes.

Urinvejsinfektioner

Udskillelse af glukose i urinen kan være forbundet med en øget risiko for urinvejsinfektioner; derfor bør en midlertidig afbrydelse af behandlingen med dapagliflozin overvejes ved behandling af pyelonefritis eller urosepsis.

Ældre (≥ 65 år)

Ældre patienter kan have en øget risiko for volumendepletering og en større sandsynlighed for at være i behandling med diuretika.

Ældre patienter har større sandsynlighed for at få nedsat nyrefunktion og/eller for at være i behandling med antihypertensiva, der kan medføre ændringer i nyrefunktionen, såsom ACE-hæmmere og angiotensin-II type I receptorblokkere (ARB). Der gælder de samme anbefalinger relateret til nyrefunktionen for ældre patienter som for alle andre patienter (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Hjertesvigt

Erfaringer med dapagliflozin i NYHA-klasse IV er begrænsede.

Infiltrativ kardiomyopati

Patienter med infiltrativ kardiomyopati er ikke undersøgt.

Kronisk nyresygdom

Der er ingen erfaring med dapagliflozin til behanding af kronisk nyresygdom hos patienter uden diabetes, som ikke har albuminuri. Patienter med albuminuri kan have større gavn af behandling med dapagliflozin.

Amputation af underekstremitet

Der er blevet observeret en stigning i antallet af amputationer af en underekstremitet (primært af en tå) i kliniske langtidsstudier af type 2-diabetes mellitus med SGLT2-hæmmere. Det er ukendt, om dette er en klasseeffekt. Det er vigtigt at informere patienter med diabetes om rutinemæssig forebyggende fodpleje.

Laboratorieanalyser af urinprøver

På grund af lægemidlets virkningsmekanisme vil patienter, der tager Forxiga, få et positivt analyse-resultat for glukose i urinen.

Lactose

Tabletterne indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, total lactasemangel eller glukose-galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamisk interaktion

Diuretika
Dapagliflozin kan øge den diuretiske virkning fra thiazid og loop-diuretika, hvilket kan øge risikoen for dehydrering og hypotension (se pkt. 4.4).

Insulin og ß-cellestimulerende midler
Insulin og ß-cellestimulerende midler såsom sulfonylurinstoffer kan medføre hypoglykæmi. Det kan derfor være nødvendigt at give en lavere dosis af insulinet eller det ß-cellestimulerende middel for at reducere risikoen for hypoglykæmi ved anvendelse i kombination med dapagliflozin til patienter med type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 og 4.8).

Farmakokinetisk interaktion

Dapagliflozins metabolisme foregår primært via glukuronidkonjugering medieret af UDP-glukuronyl-transferase-1A9 (UGT1A9).

I *in vitro*-studier medførte dapagliflozin hverken hæmning af CYP 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 eller induktion af CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Dapagliflozin forventes således ikke at ændre den metaboliske clearance af samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer.

Virkning af andre lægemidler på dapagliflozin

Interaktionsstudier udført på raske forsøgspersoner hovedsageligt med enkeltdosisdesign tyder på, at farmakokinetikken af dapagliflozin ikke ændres af metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydrochlorthiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin.

Efter samtidig administration af dapagliflozin og rifampicin (induktor af forskellige aktive enzymer til transport og metabolisering af lægemiddelstoffer) sås 22 % fald i systemisk eksponering for dapagliflozin (AUC), men uden klinisk væsentlig påvirkning af glukoseudskillelsen i døgnurin. Dosisjustering er ikke nødvendig. Der forventes ingen klinisk relevant effekt ved samtidig brug af andre induktorer (f.eks. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

Efter samtidig administration af dapagliflozin og mefenamsyre (en UGT1A9-hæmmer) sås 55 % stigning i systemisk eksponering for dapagliflozin, men uden en klinisk væsentlig påvirkning af glukoseudskillelsen i døgnurin. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Virkning af dapagliflozin på andre lægemidler

Dapagliflozin kan øge udskillelsen af lithium gennem nyrerne, hvilket kan sænke lithiumniveauet i blodet. Serumkoncentrationen af lithium skal monitoreres mere hyppigt efter påbegyndelse af dapagliflozin og dosisændringer. Henvis patienten til den læge, der ordinerede lithium med henblik på monitorering af lithiumkoncentrationen i serum.

I interaktionsstudier med raske forsøgspersoner hovedsageligt med enkeltdosisdesign ændrede dapagliflozin ikke farmakokinetikken af metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydrochlorthiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (et P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, et CYP2C9-substrat) eller de antikoagulerende virkninger af warfarin, målt ud fra INR-værdi. En kombination af en enkeltdosis dapagliflozin 20 mg og simvastatin (et CYP3A4-substrat) resulterede i en 19 % stigning i AUC for simvastatin og en 31 % stigning i AUC for simvastatinsyre. De højere simvastatin- og simvastatinsyre-eksponeringer betragtes ikke som klinisk relevante.

Interferens med 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)-assay

Overvågning af glykæmisk kontrol med 1,5-AG-assay kan ikke anbefales, da måling af 1,5-AG er upålidelig til vurdering af den glykæmiske kontrol hos patienter, som tager SGLT2-hæmmere. Brug alternative metoder til overvågning af den glykæmiske kontrol anbefales.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af dapagliflozin til gravide kvinder. Studier med rotter har påvist toksicitet for udviklingen af nyrerne i den tidsperiode, der svarer til andet og tredje trimester af menneskets graviditet (se pkt. 5.3). Derfor anbefales det ikke at anvende dapagliflozin i løbet af det andet og tredje trimester af graviditeten.

Når der konstateres graviditet, bør behandling med dapagliflozin seponeres.

Amning

Det vides ikke, om dapagliflozin og/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist udskillelse af dapagliflozin/metabolitter i mælk, såvel som farmakologisk fremkaldte virkninger på diende afkom (se pkt. 5.3). Risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Dapagliflozin bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Virkningen af dapagliflozin på fertiliteten hos mennesker er ikke undersøgt. Hos rotter af begge køn viste dapagliflozin ingen virkninger på fertiliteten ved nogen af de testede doser.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Forxiga påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør advares om risikoen for hypoglykæmi, når dapagliflozin anvendes i kombination med et sulfonylurinstof eller insulin.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Type 2-diabetes mellitus
I de kliniske studier i type 2-diabetes er mere end 15.000 patienter blevet behandlet med dapagliflozin.

Den primære vurdering af sikkerhed og tolerabilitet blev udført i en planlagt puljet analyse af 13 placebo-kontrollerede studier af kort varighed (op til 24 uger) med 2.360 forsøgspersoner behandlet med dapagliflozin 10 mg, og 2.295 blev behandlet med placebo.

I studiet med kardiovaskulære hændelser af dapagliflozin med type 2-diabetes mellitus (DECLARE-studiet, se pkt. 5.1) fik 8.574 patienter dapagliflozin 10 mg, og 8.569 fik placebo med median-eksponeringstid på 48 måneder. I alt var der 30.623 patientårs eksponering af dapagliflozin.

Den hyppigste bivirkning på tværs af de kliniske studier var genitale infektioner.

Hjertesvigt
I et studie af dapagliflozins kardiovaskulære virkning hos patienter med hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion (DAPA-HF-studiet) blev 2.368 patienter behandlet med dapagliflozin 10 mg og 2.368 patienter med placebo i en median eksponeringstid på 18 måneder. Patientpopulationen omfattede patienter med type 2-diabetes mellitus og uden diabetes og patienter med eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2. I et studie af dapagliflozins kardiovaskulære virkning hos patienter med hjertesvigt med bevaret ejektionsfraktion > 40 % (DELIVER) blev 3.126 patienter behandlet med dapagliflozin 10 mg og 3.127 patienter med placebo i en median eksponeringstid på 27 måneder. Patientpopulationen omfattede patienter med type 2-diabetes mellitus og uden diabetes og patienter med eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m^2.

Den samlede sikkerhedsprofil for dapagliflozin hos patienter med hjertesvigt var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for dapagliflozin.

Kronisk nyresygdom
I et studie af dapagliflozins renale virkning hos patienter med kronisk nyresygdom (DAPA-CKD), blev 2 149 patienter behandlet med dapagliflozin 10 mg og 2 149 patienter med placebo i en median eksponeringstid på 27 måneder. Patientpopulationen omfattede patienter med type 2-diabetes mellitus og uden diabetes med eGFR ≥ 25 til ≤ 75 ml/min/1,73 m^2, og albuminuri (urinalbumin til kreatinin-ratio [UACR] ≥ 200 og ≤ 5 000 mg/g). Behandlingen fortsatte, hvis eGFR faldt til niveauer under 25 ml/min/1,73 m^2.

Den samlede sikkerhedsprofil for dapagliflozin hos patienter med kronisk nyresygdom var i overensstemmelse med dapagliflozins kendte sikkerhedsprofil.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er identificeret i de placebokontrollerede kliniske studier og overvågning efter markedsføring. Ingen af dem blev påvist at være dosisrelaterede. De nedenfor anførte bivirkninger er klassificeret efter hyppighed og systemorganklasse (SOC). Hyppighedskategorier inddeles efter følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Bivirkninger i placebokontrollerede kliniske studier[a] og erfaring efter markedsføring

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig*	Ikke almindelig**	Sjælden	Meget sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme		Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner[* b,c] Urinvejsinfektion[* b, d]	Svampeinfektion**		Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)[b,i]
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi (ved samtidig anvendelse af SU eller insulin)[b]		Volumendepletering[b,e] Tørst**	Diabetisk ketoacidose (når anvendt til type 2-diabetes mellitus)[b,i,k]	
Nervesystemet		Svimmelhed			
Mave-tarmkanalen			Forstoppelse** Mundtørhed**		
Hud og subkutane væv		Udslæt[j]			Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv		Rygsmerter*			
Nyrer og urinveje		Dysuri Polyuri*, f	Nykturi**		Tubulointerstitielnefritis
Det reproduktive system og mammae			Vulvovaginal pruritus** Genital pruritus**		
Undersøgelser		Forhøjet hæmatokrit[g] Nedsat renal kreatinin-clearance under initial behandling[b] Dyslipidæmi[h]	Forhøjet kreatinin i blodet under initial behandling**, b Øget urinstof i blodet** Vægttab**		

[a]Tabellen viser op til 24 ugers (korttids)data uanset om patienten fik anden medicin som rescue pga. hyperglykæmi.
[b]Se punkt herunder for yderligere oplysninger.
[c]Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner omfatter de foruddefinerede foretrukne termer: vulvovaginal mykotisk infektion, vaginal infektion, balanitis, genital svampeinfektion, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginitis, balanitis candida, genital candidiasis, genital infektion, genital mandlig infektion, penisinfektion, vulvitis, bakterieinfektion i skeden, vulva-absces.
[d]Urinvejsinfektion omfatter følgende foretrukne termer, anført efter rapporteret hyppighed: Urinvejsinfektion, blærebetændelse, urinvejsinfektion forårsaget af *Escherichia*, genito-urinvejsinfektion, pyelonefritis, trigonitis, uretritis, nyreinfektion og prostatitis.
[e]Volumendepletering omfatter de foruddefinerede foretrukne termer: dehydrering, hypovolæmi, hypotension.
[f]Polyuri inkluderer de foretrukne termer: pollakisuri, polyuri, øget urinproduktion.
[g]Den gennemsnitlige procentvise ændring i hæmatokrit fra *baseline* var 2,30 % for dapagliflozin 10 mg *versus* -0,33 % for placebo. Hæmatokrit værdier > 55 % blev rapporteret hos 1,3 % af forsøgspersonerne behandlet med 10 mg dapagliflozin *versus* 0,4 % for placebo.
[h]Den gennemsnitlige procentvise ændring fra *baseline* for dapagliflozin 10 mg *versus* placebo var hhv.: Total kolesterol 2,5 % *versus* 0,0 %; HDL-kolesterol 6,0 % *versus* 2,7 %; LDL-kolesterol 2,9 % *versus* -1,0 %; triglycerider -2,7 % *versus* -0,7 %.
[i]Se pkt. 4.4.

[j]Ved overvågning efter markedsføring blev der identificeret en bivirkning. Udslæt inkluderer følgende foretrukne termer i kliniske studier opstillet efter hyppighed: udslæt, generaliseret udslæt, kløende udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, pustuløst udslæt, vesikulært udslæt og erytematøst udslæt. I aktive og placebo-kontrollerede kliniske studier (dapagliflozin, N=5.936, alle kontroller, N=3.403) var hyppigheden af udslæt den samme for henholdsvis dapagliflozin (1,4 %) og alle kontroller (1,4 %).
[k]Rapporteret i studier med kardiovaskulære hændelser hos patienter med type 2-diabetes (DECLARE). Frekvensen er baseret på årlig rate.
*Rapporteret hos ≥ 2 % af forsøgspersonerne og hos ≥ 1 % flere og mindst 3 forsøgspersoner flere behandlet med dapagliflozin 10 mg end med placebo.
**Rapporteret af investigator som muligvis relaterede, sandsynligvis relaterede eller relaterede til studiebehandlingen og rapporteret hos ≥ 0,2 % af forsøgspersonerne, og hos ≥ 0,1 % flere og mindst 3 forsøgs-personer flere behandlet med dapagliflozin 10 mg end med placebo.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner
I de 13 puljede sikkerhedsstudier blev der rapporteret vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner hos 5,5 % og 0,6 % af forsøgspersoner, som fik behandling med henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. De fleste infektioner var milde til moderate, og forsøgspersonerne responderede på standardbehandling og var sjældent nødt til at stoppe behandlingen med dapagliflozin. Disse infektioner sås hyppigere hos kvinder (hhv. 8,4 % og 1,2 % for dapagliflozin og placebo), og forsøgspersoner med tidligere infektion var mere tilbøjelige til at få en recidiverende infektion.

I DECLARE-studiet var antallet af patienter med alvorlige bivirkninger i form af genitale infektioner lavt og ligeligt fordelt: 2 patienter i hhv. gruppen med dapagliflozin og placebo.

I DAPA-HF-studiet rapporterede ingen patienter om alvorlige bivirkninger i form af genitale infektioner i dapagliflozin-gruppen og én i placebogruppen. Der var 7 (0,3 %) patienter med bivirkninger, der førte til seponering på grund af genitale infektioner i dapagliflozin-gruppen, og ingen i placebogruppen. I DELIVER-studiet rapporterede én patient (< 0,1 %) i hver behandlingsgruppe om en alvorlig bivirkning i form af genitale infektioner. Der var 3 (0,1 %) patienter med bivirkninger, der førte til seponering på grund af genitale infektioner i dapagliflozin-gruppen, og ingen i placebogruppen.

I DAPA-CKD-studiet var der 3 (0,1 %) patienter med alvorlige bivirkninger i form af genitale infektioner i dapagliflozin-gruppen og ingen i placebogruppen. Der var 3 (0,1 %) patienter med bivirkninger, der førte til seponering på grund af genitale infektioner i dapagliflozin-gruppen og ingen i placebogruppen. Alvorlige bivirkninger i form af genitale infektioner eller bivirkninger, der førte til seponering på grund af genitale infektioner, blev ikke rapporteret for nogen patienter uden diabetes.

Der er indberettet tilfælde af fimose/erhvervet fimose samtidig med genitale infektioner, og i nogle tilfælde var omskæring nødvendig.

Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)
Der blev rapporteret tilfælde af Fourniers gangræn efter markedsføring hos patienter, der tog SGLT2-hæmmere, herunder dapagliflozin (se pkt. 4.4).

I DECLARE-studiet, som inkluderede 17.160 patienter med type 2-diabetes mellitus og en median eksponeringstid på 48 måneder, blev der rapporteret i alt 6 tilfælde af Fourniers gangræn, et i den dapagliflozin-behandlede gruppe og 5 i placebogruppen.

Hypoglykæmi
Hyppigheden af hypoglykæmi afhang af den type baggrundsbehandling, der blev anvendt i de kliniske studier med diabetes mellitus.

Ved studier af dapagliflozin i monoterapi, som tillægsbehandling til metformin eller som tillægs-behandling til sitagliptin (med eller uden metformin), var hyppigheden af mindre alvorlige tilfælde af

hypoglykæmi omtrent den samme (< 5 %) i alle behandlingsgrupper, inklusive placebo, ved op til 102 ugers behandling. Alvorlige tilfælde af hypoglykæmi var ikke almindelige, og de var sammenlignelige i alle grupper behandlet med dapagliflozin og placebo. Studier af tillægsbehandling med sulfonylurinstof og tillægsbehandling med insulin viste en større forekomst af hypoglykæmi (se pkt. 4.5).

I et studie med tillægsbehandling til glimepirid blev der i uge 24 og 48 hyppigere rapporteret mindre alvorlige tilfælde af hypoglykæmi i gruppen behandlet med dapagliflozin 10 mg plus glimepirid (6,0 % hhv. 7,9 %) end i gruppen, der fik placebo plus glimepirid (2,1 % hhv. 2,1 %).

I et studie med tillægsbehandling til insulin blev der rapporteret om tilfælde af svær hypoglykæmi hos 0,5 % og 1,0 % af de forsøgspersoner, som fik dapagliflozin 10 mg og insulin, i henholdsvis uge 24 og 104, og hos 0,5 % af de forsøgspersoner, som fik placebo og insulin, i uge 24 og 104. I uge 24 og 104 blev der rapporteret mindre alvorlige hændelser med hypoglykæmi hos henholdsvis 40,3 % og 53,1 % af de forsøgspersoner, der fik dapagliflozin 10 mg og insulin og hos 34,0 % og 41,6 % af de forsøgspersoner, der fik placebo og insulin.

I et studie med tillægsbehandling til metformin og et sulfonylurinstof i op til 24 uger blev der ikke rapporteret nogen tilfælde af svær hypoglykæmi. Der blev rapporteret lettere tilfælde af hypoglykæmi hos 12,8 % af de forsøgspersoner, som fik dapagliflozin 10 mg plus metformin og et sulfonylurinstof, og hos 3,7 % af de forsøgspersoner, som fik placebo plus metformin og et sulfonylurinstof.

I DECLARE-studiet blev der ikke observeret nogen øget risiko for svær hypoglykæmi i dapagliflozinbehandling i sammenligning med placebo. Alvorlige tilfælde af hypoglykæmi blev rapporteret hos 58 (0,7 %) patienter, som blev behandlet med dapagliflozin og hos 83 (1,0 %) patienter, som blev behandlet med placebo.

I DAPA-HF-studiet blev der rapporteret om alvorlige hændelser i form af hypoglykæmi hos 4 (0,2 %) af patienterne i både dapagliflozin- og placebo-grupperne. I DELIVER-studiet blev der rapporteret om alvorlige hændelser i form af hypoglykæmi hos 6 (0,2 %) patienter i dapagliflozingruppen og 7 (0,2 %) i placebogruppen. Alvorlige hændelser i form af hypoglykæmi blev kun observeret hos patienter med type 2-diabetes mellitus.

I DAPA-CKD-studiet blev der rapporteret om alvorlige bivirkninger i form af hypoglykæmi hos 14 (0,7 %) af patienterne i dapagliflozin-gruppen og 28 (1,3 %) patienter i placebogruppen, og dette blev kun observeret hos patienter med type 2-diabetes mellitus.

Volumendepletering
I de 13 puljede sikkerhedsstudier blev der rapporteret bivirkninger, der tydede på volumendepletering (inklusive indberetninger om dehydrering, hypovolæmi eller hypotension), hos 1,1 % og 0,7 % af forsøgspersoner, som fik behandling med henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Alvorlige bivirkninger indtraf hos < 0,2 % af forsøgspersonerne jævnt fordelt mellem dapagliflozin 10 mg og placebo (se pkt. 4.4).

I DECLARE-studiet var antallet af patienter med bivirkninger, der tydede på volumendepletering, ligeligt fordelt mellem de to behandlingsgrupper: 213 (2,5 %) og 207 (2,4 %) i henholdsvis dapagliflozin- og placebogruppen. Der blev rapporteret om alvorlige bivirkninger hos 81 (0,9 %) og 70 (0,8 %) i henholdsvis dapagliflozin- og placebogruppen. Bivirkningerne var generelt ligeligt fordelt mellem behandlingsgrupperne på tværs af undergrupperne af alder, brug af diuretika, blodtryk og brug af angiotensinkonverterende enzym-hæmmere (ACE-I)/ angiotensin II type 1-receptorblokkere (ARB). Hos patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 ved baseline var der 19 hændelser med alvorlige bivirkninger, der tydede på volumendepletering i dapagliflozingruppen og 13 hændelser i placebogruppen.

I DAPA-HF-studiet var antallet af patienter med hændelser, der tydede på volumendepletering, 170 (7,2 %) i dapagliflozin-gruppen og 153 (6,5 %) i placebogruppen. Der var færre patienter med alvorlige symptomer, der tydede på volumendepletering i dapagliflozin-gruppen (23 [1,0 %])

sammenlignet med placebogruppen (38 [1,6 %]). Resultaterne var ens uanset tilstedeværelsen af diabetes ved *baseline* og *baseline* eGFR. I DELIVER-studiet var antallet af patienter med alvorlige hændelser med symptomer, der tydede på volumendepletering, 35 (1,1 %) i dapagliflozin-gruppen og 31 (1,0 %) i placebogruppen.

I DAPA-CKD-studiet var antallet af patienter med bivirkninger, der tydede på volumendepletering, 120 (5,6 %) i dapagliflozin-gruppen og 84 (3,9 %) i placebogruppen. Der var 16 (0,7 %) patienter med alvorlige hændelser i form af symptomer, der tydede på volumendepletering i dapagliflozin-gruppen og 15 (0,7 %) patienter i placebogruppen.

Diabetisk ketoacidose ved type 2-diabetes mellitus
I DECLARE-studiet med en median eksponeringstid på 48 måneder, blev der rapporeret om bivirkninger i form af DKA hos 27 patienter i gruppen, som fik dapagliflozin 10 mg og hos 12 patienter i placebogruppen. Bivirkningerne forekom ligeligt fordelt over studieperioden. Af de 27 patienter med DKA-bivirkninger i dapagliflozingruppen fik 22 insulinbehandling samtidig med bivirkningens opståen. Fremskyndende faktorer for DKA var som forventet i type 2-diabetes mellitus-populationen (se pkt. 4.4).

I DAPA-HF-studiet blev der rapporteret om hændelser med DKA hos 3 patienter med type 2-diabetes mellitus i dapagliflozin-gruppen og ingen i placebogruppen. I DELIVER-studiet blev der rapporteret om hændelser med DKA hos 2 patienter med type 2-diabetes mellitus i dapagliflozin-gruppen og ingen i placebogruppen.

I DAPA-CKD-studiet blev der ikke rapporteret om bivirkninger med DKA hos nogen patienter i dapagliflozin-gruppen og hos 2 patienter med type 2-diabetes mellitus i placebogruppen.

Urinvejsinfektioner
I de 13 puljede sikkerhedsstudier blev urinvejsinfektioner hyppigere rapporteret for dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo (4,7 % *versus* 3,5 %, se pkt. 4.4). De fleste infektioner var milde til moderate, og forsøgspersonerne responderede på standardbehandling og var sjældent nødt til at stoppe behandlingen med dapagliflozin. Disse infektioner sås hyppigere hos kvinder, og forsøgspersoner med tidligere infektion var mere tilbøjelige til at få en recidiverende infektion.

I DECLARE-studiet blev alvorlige bivirkninger i form af urinvejsinfektioner rapporteret mindre hyppigt for dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo; henholdsvis 79 (0,9 %) hændelser *versus* 109 (1,3 %) hændelser.

I DAPA-HF-studiet var antallet af patienter med alvorlige bivirkninger af urinvejsinfektioner 14 (0,6 %) i dapagliflozin-gruppen og 17 (0,7 %) i placebogruppen. Der var 5 (0,2 %) patienter med bivirkninger, der førte til seponering på grund af urinvejsinfektioner i hver af dapagliflozin- og placebogrupperne. I DELIVER-studiet var antallet af patienter med alvorlige bivirkninger af urinvejsinfektioner 41 (1,3 %) i dapagliflozin-gruppen og 37 (1,2 %) i placebogruppen. Der var 13 (0,4 %) patienter med bivirkninger, der førte til seponering på grund af urinvejsinfektioner i dapagliflozingruppen og 9 (0,3 %) i placebogruppen.

I DAPA-CKD-studiet var antallet af patienter med alvorlige bivirkninger i form af urinvejsinfektioner 29 (1,3 %) i dapagliflozin-gruppen og 18 (0,8 %) i placebogruppen. Der var 8 (0,4 %) patienter med bivirkninger, der førte til seponering på grund af urinvejsinfektioner i dapagliflozin-gruppen og 3 (0,1 %) i placebogruppen. Antallet af patienter uden diabetes, som rapporterede alvorlige bivirkninger i form af urinvejsinfektioner eller bivirkinger, der førte til seponering på grund af urinvejsinfektioner, var ens i behandlingsgrupperne (6 [0,9 %] *versus* 4 [0,6 %] for alvorlige bivirkninger og 1 [0,1 %] *versus* 0 for bivirkninger, der førte til seponering, i henholdsvis dapagliflozin- og placebogruppen).

Øget kreatinin
Bivirkninger, relateret til øget kreatinin blev grupperet (f.eks. nedsat renal kreatininclearance, nedsat nyrefunktion, øget kreatinin i blodet og nedsat glomerulær filtrationshastighed). I sikkerhedspuljen med 13 studier blev denne type bivirkninger blev rapporteret hos 3,2 % og 1,8 % af patienter, der fik

dapagliflozin 10 mg hhv. placebo. Hos patienter med normal eller let nedsat nyrefunktion (*baseline* eGRF ≥ 60 ml/min/1,73m^2) blev denne type bivirkninger set hos 1,3 % og 0,8 % af patienter, der fik dapagliflozin 10 mg hhv. placebo. Disse reaktioner var mere almindelige hos patienter med *baseline* eGRF ≥ 30 og < 60 ml/min/1,73m^2 (18,5 % dapagliflozin 10 mg *versus* 9,3 % placebo).

Yderligere undersøgelse af patienter, som havde bivirkninger relateret til nyrerne, viste, at de fleste havde en ændring i serumkreatinin på ≤ 44 mikromol/l (≤ 0,5 mg/dl) fra *baseline*. Stigningen i kreatinin var generelt forbigående ved kontinuerlig behandling eller reversibel efter seponering af behandlingen.

I DECLARE-studiet, der inkluderede ældre patienter og patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR under 60 ml/min/1,73 m^2), faldt eGFR over tid i begge behandlingsgrupper. Efter 1 år var middel eGFR en smule lavere, og efter 4 år var middel eGFR en smule højere i dapagliflozingruppen sammenlignet med placebogruppen.

I DAPA-HF- og DELIVER-studierne faldt eGFR over tid i både dapagliflozin-gruppen og placebogruppen. I DAPA-HF var det initiale gennemsnitlige fald af eGFR -4,3 ml/min/1,73 m^2 i dapagliflozin-gruppen og -1,1 ml/min/1,73 m^2 i placebogruppen. Efter 20 måneder var ændringerne fra *baseline* i eGFR ens mellem behandlingsgrupperne: -5,3 ml/min/1,73 m^2 for dapagliflozin og -4,5 ml/min/1,73 m^2 for placebo. I DELIVER var faldet i gennemsnitlig eGFR efter én måned -3,7 ml/min/1,73 m^2 i dapagliflozin-gruppen og -0,4 ml/min/1,73 m^2 i placebogruppen. Efter 24 måneder var ændringerne fra *baseline* i eGFR ens mellem behandlingsgrupperne: -4,2 ml/min/ml/min/1,73 m^2 i dapagliflozin-gruppen og -3,2 ml/min/1,73 m^2 i placebogruppen.

I DAPA-CKD-studiet faldt eGFR over tid i både dapagliflozin-gruppen og placebogruppen. Det initiale (dag 14) fald i gennemsnitlig eGFR var -4,0 ml/min/1,73 m^2 i dapagliflozin-gruppen og -0,8 ml/min/1,73 m^2 i placebogruppen. Efter 28 måneder var ændringerne fra *baseline* i eGFR -7,4 ml/min/1,73 m^2 for dapagliflozin-gruppen og -8,6 ml/min/1,73 m^2 i placebogruppen.

Pædiatrisk population

Dapagliflozins sikkerhedsprofil blev observeret i et klinisk studie med børn i alderen 10 år og derover med type 2-diabetes mellitus (se pkt. 5.1) og lignede den, der blev observeret i studierne hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Dapagliflozin viste ingen toksicitet hos raske forsøgspersoner ved orale enkeltdoser op til 500 mg (50 gange den maksimale anbefalede humane dosis). Disse forsøgspersoner havde påviselig glukose i urinen i en dosisrelateret periode (mindst 5 dage for dosis på 500 mg) uden nogen indberetninger om dehydrering, hypotension eller elektrolytubalance, og ingen klinisk relevant virkning på QTc-interval. Hyppigheden af hypoglykæmi var den samme som med placebo. I kliniske studier, hvor doser én gang dagligt på op til 100 mg (10 gange den maksimale anbefalede humane dosis) blev indgivet til raske forsøgspersoner og forsøgspersoner med type 2-diabetes i 2 uger, var hyppigheden af hypoglykæmi en anelse højere end ved placebo og var ikke dosisrelateret. Hyppigheden af bivirkninger inklusive dehydrering eller hypotension var de samme som ved placebo, og der var ingen klinisk relevante dosisrelaterede ændringer i laboratorieparametre, inklusive serumelektrolytter og biomarkører for nyrefunktion.

I tilfælde af en overdosis skal der iværksættes passende understøttende behandling i henhold til patientens kliniske status. Eliminering af dapagliflozin ved hæmodialyse er ikke undersøgt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, natrium-glukose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitorer, ATC-kode: A10BK01

Virkningsmekanisme

Dapagliflozin er en potent (K_i: 0,55 nM), selektiv og reversibel hæmmer af SGLT2.

Hæmning af SGLT2 med dapagliflozin reducerer reabsorption af glukose fra det glomerulære filtrat i de proksimale nyretubuli med en samtidig reduktion i natriumreabsorption, hvilket fører til udskillelse via urinen af glukose og osmotisk diurese. Dapagliflozin øger derfor tilførslen af natrium til de distale tubuli, hvilket øger tubuloglomerulær feedback og reducere intraglomerulært tryk. Dette kombineret med osmotisk diurese fører til en reduktion i overhydrering, reduceret blodtryk og lavere preload og afterload, hvilket kan have gavnlige virkninger på kardiel remodellering og diastolisk funktion og bevare nyrefunktionen. De kardielle og renale fordele ved dapagliflozin er ikke kun afhængig af den blodglukosesænkende virkning og ikke begrænset til patienter med diabetes som vist i DAPA-HF-, DELIVER- og DAPA-CKD-studierne. Andre virkninger inkluderer en stigning i hæmatokrit og reduktion i legemsvægt.

Dapagliflozin forbedrer både fastende og postprandiale plasmaglukoseniveauer ved at reducere glukosereabsorptionen i nyrerne, som fører til udskillelse af glukose i urinen. Denne udskillelse af glukose (glukuretisk effekt) observeres efter den første dosis, fortsætter over doseringsintervallet på 24 timer og varer ved i hele behandlingsperioden. Mængden af glukose elimineret af nyrerne via denne mekanisme afhænger af glukosekoncentrationen i blodet og af GFR. Således har dapagliflozin hos forsøgspersoner med normalt blodsukker en lav tilbøjelighed til at forårsage hypoglykæmi. Dapagliflozin hæmmer ikke den normale endogene glukoseproduktion som reaktion på hypoglykæmi. Dapagliflozin virker uafhængigt af insulinsekretion og insulinvirkning. Der er blevet observeret forbedring i homeostasemodelvurdering for betacellefunktion (HOMA beta-cell) i kliniske studier med dapagliflozin.

SGLT2 findes selektivt i nyrerne. Dapagliflozin hæmmer ikke andre glukosetransportstoffer, som er vigtige for transport af glukose til de perifere væv, og det er > 1400 gange mere selektivt for SGLT2 end for SGLT1, det vigtigste transportstof i tarmen, som er ansvarlig for glukoseabsorption.

Farmakodynamisk virkning

Der blev observeret øgning i mængden af glukose udskilt i urinen hos raske forsøgspersoner og hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus efter indgift af dapagliflozin. Der blev udskilt ca. 70 g glukose i urinen pr. dag (svarende til 280 kcal/dag) ved en dosis dapagliflozin på 10 mg/dag hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus i 12 uger. Der blev observeret vedvarende glukose-udskillelse hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus, som fik dapagliflozin 10 mg/dag i op til 2 år.

Denne udskillelse af glukose i urinen med dapagliflozin resulterer også i osmotisk diurese og øgning af urinmængden hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus. Stigningen i urinmængden hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus, som blev behandlet med dapagliflozin 10 mg, var vedvarende efter 12 uger og androg ca. 375 ml/dag. Øgningen af urinmængden var forbundet med en lille og forbigående øgning i udskillelsen af natrium i urinen, som ikke var forbundet med ændringer i serumnatrium koncentrationen

Udskillelsen af urinsyre i urinen øgedes ligeledes forbigående (i 3-7 dage) ledsaget af en vedvarende reduktion i koncentrationen af serumurinsyre. Efter 24 uger varierede reduktionerne i koncentrationerne af serumurinsyre fra -48,3 til -18,3 mikromol/l (-0,87 til -0,33 mg/dl).

Klinisk virkning og sikkerhed

Type 2-diabetes mellitus

Forbedring af glykæmisk kontrol og reduktion af kardiovaskulær og renal morbiditet og mortalitet er integrerede dele af behandlingen af type 2-diabetes.

Der blev udført 14 dobbeltblinde, randomiserede, kontrollerede kliniske studier med 7.056 voksne forsøgspersoner med type 2-diabetes for at vurdere Forxigas sikkerhed og glykæmiske virkning. I alt 4.737 forsøgspersoner blev behandlet med dapagliflozin i disse studier. Tolv studier havde en behandlingsperiode af 24 ugers varighed, og 8 af disse studier havde forlængelser på 24 til 80 uger (op til en samlet studievarighed på 104 uger). Et studie havde en varighed på 28 uger og et andet studie havde en varighed på 52 uger med forlængelser på 52 og 104 uger (samlet studievarighed på 208 uger). Den gennemsnitlige varighed af diabetes varierede fra 1,4 til 16,9 år. 50 % havde let nedsat nyrefunktion, og 11 % havde moderat nedsat nyrefunktion. 51 % af forsøgspersonerne var mænd, 84 % var hvide, 8 % var asiatiske, 4 % var sorte og 4 % kom fra andre racegrupper. 81 % af forsøgspersonerne havde et *body mass index* (BMI) på ≥ 27. Desuden blev to 12-ugers placebokontrollerede studier udført med patienter med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes og hypertension.

Der blev udført et studie med kardiovaskulære hændelser (DECLARE) med dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo hos 17.160 patienter med type 2-diabetes mellitus med eller uden konstateret kardiovaskulær sygdom for at evaluere virkningen på kardiovaskulære og renale bivirkninger.

Glykæmisk kontrol
Monoterapi
Der blev udført et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 24 ugers varighed (med en yderligere forlængelsesperiode) for at vurdere virkning og sikkerhed af Forxiga i monoterapi hos forsøgspersoner med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus. Behandling én gang dagligt med dapagliflozin resulterede i statistisk signifikant ($p < 0,0001$) reduktion af HbA1c sammenlignet med placebo (tabel 2).

HbA1c-reduktionen var opretholdt i op til 102 uger (-0,61 %, og -0,17 % justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo).

Tabel 2. Resultaterne ved uge 24 (LOCF[a]) af et placebo-kontrolleret studie af dapagliflozin som monoterapi

	Monoterapi	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**
N[b]	70	75
HbA1c (%)		
***Baseline* (gennemsnitlig)**	8,01	7,79
Ændring fra *baseline*[c]	-0,89	-0,23
Forskel fra placebo[c]	-0,66[*]	
(95 % CI)	(-0,96;-0,36)	
Forsøgspersoner (%), der opnår:		
HbA1c < 7 %		
Justeret for *baseline*	50,8[§]	31,6
Legemsvægt (kg)		
Baseline (gennemsnitlig)	94,13	88,77
Ændring fra *baseline*[c]	-3,16	-2,19
Forskel fra placebo[c]	-0,97	
(95 % CI)	(-2,20; -0,25)	

[a]LOCF: *Last Observation Carried Forward* (før behandling med *rescue*-medicin)
[b]Alle randomiserede forsøgspersoner, som tog mindst én dosis dobbeltblind studielægemiddel i den dobbeltblinde

periode af korttidsstudierne
[c]Gennemsnit beregnet efter mindste kvadraters metode justeret for *baseline*værdi
[*]p-værdi < 0,0001 *versus* placebo
[§]Ikke evalueret for statistisk signifikans som følge af den sekventielle testprocedure for sekundære endepunkter

Tillægskombinationsbehandling
Forxiga blev evalueret i et 52-ugers aktivt kontrolleret non-inferioritets studie (med forlængelses-perioder på 52 og 104 uger) som tillægsbehandling til metformin sammenlignet med et sulfonylurin-stof (glipizid) som tillægsbehandling til metformin hos forsøgspersoner med utilstrækkelig glykæmisk kontrol (HbA1c > 6,5 % og ≤ 10 %). Resultaterne viste den samme gennemsnitlige reduktion i HbA1c fra *baseline* til uge 52 som for glipizid og påviste dermed non-inferioritet (tabel 3). I uge 104 var den justerede gennemsnitlige ændring i HbA1c fra *baseline* -0,32 % for dapagliflozin og -0,14 % for glipizid. I uge 208 var den justerede gennemsnitlige ændring i HbA1c i forhold til *baseline* -0,10 % for dapagliflozin og 0,20 % for glipizid. Ved uge 52, 104 og 208 havde en betydeligt lavere andel af forsøgspersonerne i dapagliflozin-gruppen (hhv. 3,5 %, 4,3 % og 5,0 %) oplevet mindst ét tilfælde af hypoglykæmi sammenlignet med glipizid-gruppen (hhv. 40,8 %, 47,0 % og 50,0 %). Andelen af forsøgspersoner, der stadig indgik i studiet i uge 104 og uge 208 var 56,2 % og 39,7 % i dapagliflozin-gruppen og 50,0 % og 34,6 % i glipizid-gruppen.

Tabel 3. Resultater ved uge 52 (LOCF[a]) i et aktivt kontrolleret studie, der havde til formål at sammenligne dapagliflozin med glipizid som tillægsbehandling til metformin

Parameter	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N[b]	400	401
HbA1c (%)		
Baseline (gennemsnitlig)	7,69	7,74
Ændring fra *baseline*[c]	-0,52	-0,52
Forskel fra glipizid + metformin[c]	0,00[d]	
(95 % CI)	(-0,11; 0,11)	
Legemsvægt (kg)		
Baseline (gennemsnitlig)	88,44	87,60
Ændring fra *baseline*[c]	-3,22	1,44
Forskel fra glipizid + metformin[c]	-4,65[*]	
(95 % CI)	(-5,14; -4,17)	

[a]LOCF: *Last Observation Carried Forward*
[b]Randomiserede og behandlede forsøgspersoner med *baseline*værdi og mindst 1 effektmåling efter *baseline*
[c]Gennemsnit beregnet efter mindste kvadraters metode justeret for *baseline*værdi
[d]Non-inferiority over for glipizid + metformin
[*]p-værdi < 0,0001

Dapagliflozin som tillægsbehandling til enten metformin, glimepirid, metformin og et sulfonylurin-stof, sitagliptin (med eller uden metformin) eller insulin resulterede i statistisk signifikante reduktioner i HbA1c efter 24 uger sammenlignet med forsøgspersoner, der fik placebo (p < 0,0001; tabel 4, 5 og 6).

Reduktionen i HbA1c efter uge 24 var vedvarende i tillægskombinationsstudier (glimepirid og insulin) med 48 ugers data (glimepirid) og op til 104 ugers data (insulin). I uge 48 ved kombination med sitagliptin (med eller uden metformin) var den justerede gennemsnitlige ændring fra *baseline* for dapagliflozin 10 mg og placebo henholdsvis -0,30 % og 0,38 %. I studiet med tillægsbehandling til metformin var reduktionen i HbA1c vedvarende til og med uge 102 (-0,78 % og 0,02 % justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* for henholdsvis 10 mg og placebo). I uge 104 var reduktionen i HbA1c ved insulin (med eller uden tillæg af oral glukosesænkende medicin) -0,71 % og -0,06 % justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. I uge 48 og 104 forblev insulindosen stabil sammenlignet med *baseline* hos forsøgspersoner, der fik dapagliflozin 10 mg med en gennemsnitsdosis på 76 IE dagligt. I placebogruppen var den gennem-snitlige stigning på 10,5 IE dagligt og 18,3 IE dagligt fra *baseline* (gennemsnitsdosis på 84 og 92 IE dagligt) i henholdsvis uge 48 og 104. Andelen af forsøgspersoner, der stadig var med i studiet i

uge 104 var 72,4 % i gruppen, der fik dapagliflozin 10 mg og 54,8 % i placebogruppen.

Tabel 4. Resultater af 24-ugers (LOCF[a]) placebokontrollerede studier af dapagliflozin i tillægskombination med metformin eller sitagliptin (med eller uden metformin)

	Tillægskombination			
	Metformin[1]		**DPP-4-hæmmer (sitagliptin[2]) ± metformin[1]**	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**	**Dapagliflozin 10 mg**	**Placebo**
N[b]	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Baseline (gennemsnitlig)	7,92	8,11	7,90	7,97
Ændring fra *baseline*[c]	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Forskel fra placebo[c]	-0,54*		-0,48*	
(95 % CI)	(-0,74; -0,34)		(-0,62; -0,34)	
Forsøgspersoner (%) der opnåede:				
HbA1c < 7 %				
Justeret for *baseline*	40,6**	25,9		
Legemsvægt (kg)				
Baseline (gennemsnitlig)	86,28	87,74	91,02	89,23
Ændringer fra *baseline*[c]	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Forskel fra placebo[c]	-1,97*		-1,89*	
(95 % CI)	(-2,63; -1,31)		(-2,37; -1,40)	

[1]Metformin ≥ 1500 mg/dag; [2]sitagliptin 100 mg/dag
[a]LOCF: *Last observation carried forward* (før behandling med *rescue*-medicin)
[b]Alle randomiserede forsøgspersoner, som tog mindst én dosis af den dobbeltblinde studiemedicin i den dobbeltblinde periode i korttidsstudierne
[c]Gennemsnit beregnet efter mindste kvadraters metode justeret for *baseline*værdi
*p-værdi < 0,0001 *versus* placebo + oralt glukosesænkende lægemiddel
**p-værdi < 0,05 *versus* placebo + oralt glukosesænkende lægemiddel

Tabel 5. Resultater af 24-ugers placebokontrollerede studier af dapagliflozin i tillægskombination med sulfonylurinstof (glimepirid) eller metformin og et sulfonylurinstof

	Tillægskombination			
	Sulfonylurinstof (glimepirid[1])		Sulfonylurinstof + metformin[2]	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**	**Dapagliflozin 10 mg**	**Placebo**
N[a]	151	145	108	108
HbA1c (%)[b]				
Baseline (gennemsnitlig)	8,07	8,15	8,08	8,24
Ændring fra *baseline*[c]	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Forskel fra placebo[c]	-0,68*		-0,69*	
(95 % CI)	(-0,86; -0,51)		(-0,89; -0,49)	
Forsøgspersoner (%) der opnåede:				
HbA1c < 7 % (LOCF)[d]				
Justeret for *baseline*	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Legemsvægt (kg) (LOCF)[d]				
Baseline (gennemsnitlig)	80,56	80,94	88,57	90,07
Ændring fra *baseline*[c]	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Forskel fra placebo[c]	-1,54*		-2,07*	
(95 % CI)	(-2,17; -0,92)		(-2,79; -1,35)	

[1]glimepirid 4 mg/dag;
[2]Metformin (formulering med umiddelbar (IR) eller forlænget frigivelse (XR)) ≥1500 mg/dag plus maksimal tolereret dosis, som skal være mindst halvdelen af den maksimale dosis, af et sulfonylurinstof i mindst 8 uger inden inkludering i studiet.
[a]Randomiserede og behandlede patienter med *baseline* og mindst 1 post-*baseline*-effektmåling.
[b]Kolonne 1 og 2, HbA1c analyseret under anvendelse af LOCF (se fodnote d); Kolonne 3 og 4, HbA1c analyseret under anvendelse af LRM (se fodnote e)
[c]Gennemsnit beregnet efter mindste kvadraters metode justeret for *baseline*værdi
[d]LOCF: *Last observation carried forward* (før behandling med *rescue*-medicin)
[e]LRM: Longitudinal analyse af gentagne målinger
*p-værdi < 0,0001 *versus* placebo + oralt glukosesænkende lægemiddel/lægemidler

Tabel 6. Resultater ved uge 24 (LOCF[a]) i et placebokontrolleret studie af dapagliflozin i kombination med insulin (alene eller med orale glukosesænkende lægemidler)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± orale glukosesænkende lægemidler[2]	Placebo + insulin ± orale glukosesænkende lægemidler [2]
N[b]	194	193
HbA1c (%)		
Baseline (gennemsnitlig)	8,58	8,46
Ændring fra *baseline*[c]	-0,90	-0,30
Forskel fra placebo[c]	-0,60*	
(95 % CI)	(-0,74; -0,45)	
Legemsvægt (kg)		
Baseline (gennemsnitlig)	94,63	94,21
Ændring fra *baseline*c	-1,67	0,02
Forskel fra placebo[c]	-1,68*	
(95 % CI)	(-2,19; -1,18)	
Gennemsnitlig daglig insulindosis (IE)[1]		
Baseline (gennemsnitlig)	77,96	73,96
Ændring fra *baseline*c	-1,16	5,08
Forskel fra placebo[c]	-6,23*	
(95 % CI)	(-8,84; -3,63)	
Forsøgspersoner med gennemsnitlig daglig reduktion af insulindosis på mindst 10 % (%)	19,7**	11,0

[a]LOCF: *Last Observation Carried Forward* (før eller på datoen for den første optitrering af insulin, hvis nødvendigt)
[b]Alle randomiserede forsøgspersoner, som tog mindst én dosis af lægemidlet i den dobbeltblinde periode i korttidsstudierne
[c]Gennemsnit beregnet efter mindste kvadraters metode justeret for *baseline*værdi og tilstedeværelse af oralt glukosesænkende lægemiddel
*p-værdi < 0,0001 *versus* placebo + insulin ± oralt glukosesænkende lægemiddel
**p-værdi < 0,05 *versus* placebo + insulin ± oralt glukosesænkende lægemiddel
[1]Optitrering af insulinregimer (inklusive korttidsvirkende, mellemtidsvirkende og basal insulin) var kun tilladt, hvis forsøgspersonerne opfyldte de foruddefinerede FPG-kriterier.
[2]Halvtreds procent af forsøgspersonerne tog insulin som monoterapi ved *baseline*; 50 % tog 1 eller 2 orale glukosesænkende lægemidler i tilgift til insulin: i denne sidste gruppe tog 80 % kun metformin, 12 % tog metformin plus sulfonylurinstofbehandling, og resten tog andre orale glukosesænkende lægemidler.

I kombination med metformin hos lægemiddelnaive patienter
I alt 1.236 lægemiddelnaive patienter og med utilstrækkeligt kontrolleret type 2 diabetes (HbA1c ≥ 7,5 % og ≤ 12 %) deltog i to aktiv-kontrollerede studier af 24-ugers varighed for at vurdere effekt og sikkerhed af dapagliflozin (5 mg eller 10 mg) i kombination med metformin hos lægemiddelnaive patienter sammenlignet med behandling med de individuelle lægemidler.

Behandling med dapagliflozin 10 mg i kombination med metformin (op til 2000 mg dagligt) gav signifikante forbedringer i HbA1c sammenlignet med de individuelle lægemidler (tabel 7) og førte til større reduktion i fastende plasmaglukose (FPG) (sammenlignet med de individuelle lægemidler) og legemsvægt (sammenlignet med metformin).

Tabel 7. Resultater ved uge 24 (LOCF[a]) i et aktivt-kontrolleret studie med dapagliflozin og metformin som kombinationsbehandling hos lægemiddelnaive patienter

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Baseline (gennemsnit)	9,10	9,03	9,03
Ændring fra *baseline*[c]	-1,98	-1,45	-1,44
Forskel fra dapagliflozin[c]	−0,53*		
(95 % CI)	(−0,74; −0,32)		
Forskel fra metformin[c]	−0,54*	−0,01	
(95 % CI)	(−0,75; −0,33)	(−0,22; 0,20)	

[a]LOCF: last observation carried forward (før behandling med rescue medicin).
[b]Alle randomiserede patienter der tog mindst én dosis dobbelt-blindet studielægemiddel under den kortvarige dobbelt-blinde periode.
[c]Mindste kvadraters metode justeret for *baseline* værdi.
*p-værdi < 0,0001.

Kombinationsbehandling med depotformulering af exenatid
I et 28-ugers dobbeltblindt, aktiv komparatorkontrolleret studie, blev kombinationen af dapagliflozin og depotformulering af exenatid (en GLP-1 receptoragonist) sammenlignet med dapagliflozin alene og depotformulering af exenatid alene hos personer med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin alene (HbA1c ≥ 8% og ≤ 12%). Alle behandlingsgrupper havde en reduktion af HbA1c sammenlignet med baseline. Gruppen med kombinationsbehandling med dapagliflozin 10 mg og depotformulering af exenatid, viste bedre reduktion af HbA1c fra baseline sammenlignet med dapagliflozin alene og depotformulering af exenatid alene (tabel 8).

Tabel 8. Resultater af et 28-ugers studie med dapagliflozin og depotformulering af exenatid *versus* dapagliflozin alene og depotformulering af exenatid alene i kombination med metformin (intent-to-treat patienter)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg QD + depotformulering af exenatid 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW	Depotformulering af exenatid 2 mg QW + placebo QD
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Baseline (gennemsnit)	9,29	9,25	9,26
Ændring fra baseline[a]	-1,98	-1,39	-1,60
Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline mellem kombination og enkelt lægemiddel (95 % CI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Forsøgspersoner (%) som opnåede HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Legemsvægt (kg)			
Baseline (gennemsnit)	92,13	90,87	89,12
Ændring fra baseline[a]	-3,55	-2,22	-1,56
Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline mellem kombination og enkelt lægemiddel (95 % CI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=én gang daglig, QW=én gang ugentlig, N=antal patienter, CI=konfidensinterval
[a] Justeret mindste kvadrat gennemsnit (LS gennemsnit) og behandlingsgruppedifference i ændringen fra basisværdierne i uge 28 modelleres ved hjælp af MMRM-metoden (Mixed Model Repeated Measures) inklusive

behandling, region, baseline HbA1c-stratum (< 9,0% eller ≥ 9,0%), uge og behandling pr. uge interaktion som faste faktorer og baseline værdi som en kovariant.
*p < 0.001, **p < 0.01.
P-værdierne er alle p-værdier justeret for multiplicitet.
Analyser udelukker målinger efter rescue-medicin og efter for tidlig seponering af studiemedicin.

Fastende plasmaglukose
Behandling med dapagliflozin 10 mg som monoterapi eller som tillægsbehandling til enten metformin, glimepirid, metformin plus et sulfonylurinstof, sitagliptin (med eller uden metformin) eller insulin resulterede i statistisk signifikant reduktion i FPG (-1,90 til -1,20 mmol/l [-34,2 til -21,7 mg/dl]) sammenlignet med placebo (-0,33 til 0,21 mmol/l [-6,0 til 3,8 mg/dl]). Denne effekt blev observeret ved uge 1 af behandlingen og blev opretholdt i studierne op til og med uge 104.

Kombinationsbehandling af dapagliflozin 10 mg og depotformulering af exenatid resulterede i signifikant større reduktioner i FPG i uge 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl) sammenlignet med -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) for dapagliflozin alene (p < 0,001) og -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) for exenatid alene (p < 0,001).

I et dedikeret studie hos diabetespatienter med en eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m^2 viste behandling med dapagliflozin en reduktion i FPG ved uge 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) sammenlignet med -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) for placebo (p=0,001).

Postprandial glukose
Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillægsbehandling til glimepirid resulterede i statistisk signifikante reduktioner i 2-timers postprandial glukose efter 24 uger, som blev opretholdt op til og med uge 48.

Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillægsbehandling til sitagliptin (med eller uden metformin) resulterede i reduktion i 2-timers postprandial glukose efter 24 uger, reduktionen blev opretholdt til uge 48.

Kombinationsbehandling af dapagliflozin 10 mg og depotformulering af exenatid resulterede i signifikant større reduktion i 2 timers postprandial glukose i uge 28 sammenlignet med lægemidlerne hver for sig.

Legemsvægt
Dapagliflozin 10 mg som tillægsbehandling til metformin, glimepirid, metformin plus et sulfonylurinstof, sitagliptin (med eller uden metformin) eller insulin resulterede i statistisk signifikant reduktion i legemsvægt efter 24 uger (p < 0,0001, tabel 4 og 5). Disse virkninger blev opretholdt i længerevarende studier. Ved 48 uger var forskellen for dapagliflozin som tillægsbehandling til sitagliptin (med eller uden metformin) sammenlignet med placebo -2,22 kg. Ved 102 uger var forskellen for dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin sammenlignet med placebo og som tillægsbehandling til insulin sammenlignet med placebo henholdsvis -2,14 og -2,88 kg.

I et aktivt kontrolleret non-inferioritetsstudie resulterede dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin i et statistisk signifikant vægttab sammenlignet med glipizid på -4,65 kg efter 52 uger (p < 0,0001, tabel 3). Vægttabet blev opretholdt efter 104 og 208 uger (hhv. -5,06 kg og –4,38 kg).

Kombinationen af dapagliflozin 10 mg og depotformulering af exenatid viste signifikant større vægtreduktion sammenlignet med lægemidlerne hver for sig (tabel 8).

Et 24 ugers studie med 182 diabetespatienter undersøgt med dual X-ray absorptiometri (DXA) for at evaluere kropssammensætning, viste en reduktion i legemsvægt og kropsfedtmasse, og ikke i magert væv eller væsketab, for dapagliflozin 10 mg plus metformin sammenlignet med placebo plus metformin. I et supplerende studie med MR-scanning viste behandling med Forxiga plus metformin reduktion i mængden af visceralt adipøst væv sammenlignet med behandling med placebo plus metformin.

Blodtryk
I en planlagt puljet analyse af 13 placebokontrollerede studier resulterede behandling med dapagliflozin 10 mg i en ændring af det systoliske blodtryk fra *baseline* på -3,7 mmHg og det diastoliske blodtryk på -1,8 mmHg *versus* -0,5 mmHg for systolisk og -0,5 mmHg for diastolisk blodtryk for placebogruppen ved uge 24. Tilsvarende reduktioner blev set i op til 104 uger.

Kombinationsbehandling af dapagliflozin 10 mg og depotformulering af exenatid resulterede i en signifikant større reduktion i systolisk blodtryk i uge 28 (-4,3 mmHg) sammenlignet med dapagliflozin alene (-1,8 mmHg, p < 0,05) og depotformulering af exenatid alene (-1,2 mmHg, p < 0,01).

I to 12-ugers placebokontrollerede studier med i alt 1.062 patienter med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes og hypertension (på trods af eksisterende stabil behandling med en ACE-hæmmer eller en ARB i det ene studie og en ACE-hæmmer eller en ARB plus yderligere antihypertensiv behandling i det andet studie) blev patienter behandlet med dapagliflozin 10 mg eller placebo. I begge studier forbedrede dapagliflozin 10 mg inkl. sædvanlig antidiabetisk behandling HbA1c ved uge 12, og det systoliske blodtryk faldt i gennemsnit med hhv. 3,1 og 4,3 mmHg, korrigeret i forhold til placebo.

I et dedikeret studie hos diabetespatienter med en eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m^2 viste behandling med dapagliflozin reduktioner i siddende systolisk blodtryk ved uge 24: -4,8 mmHg sammenlignet med -1,7 mmHg for placebo (p < 0,05).

Glykæmisk kontrol hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion CKD 3A (eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m^2)
Effekten af dapagliflozin blev vurderet i et dedikeret studie med diabetespatienter med en eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m^2 med utilstrækkelig glykæmisk kontrol ved normal behandling. Behandling med dapagliflozin resulterede i reduktioner i HbA1c og legemsvægt sammenlignet med placebo (tabel 9).

Tabel 9. Resultater ved uge 24 i et placebokontrolleret studie af dapagliflozin hos diabetes-patienter med en eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m^2

	Dapagliflozin[a] 10 mg	**Placebo[a]**
N[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Baseline (gennemsnit)	8,35	8,03
Ændring fra baseline[b]	-0,37	-0,03
Forskel fra placebo[b]	-0,34*	
(95 % CI)	(-0,53; -0,15)	
Legemsvægt (kg)		
Baseline (gennemsnit)	92,51	88,30
Ændring i procent fra baseline[c]	-3,42	-2,02
Forskel i ændring i procent fra placebo[c]	-1,43*	
(95 % CI)	(-2,15; -0,69)	

[a] Metformin eller metforminhydrochlorid var en del af den normale behandling for henholdsvis 69,4% og 64,0% af patienterne i dapagliflozin-gruppen og placebo-gruppen.
[b] Mindste kvadraters gennemsnit justeret for baselineværdi
[c] Afledt af mindste kvadraters gennemsnit justeret for baselineværdi
[*] p<0,001

Patienter med HbA1c ≥ 9 % ved baseline
I en præspecificeret analyse af forsøgspersoner med HbA1c ≥ 9,0 % ved *baseline* resulterede behandling med dapagliflozin 10 mg som monoterapi, i statistisk signifikante reduktioner af HbA1c i uge 24 (justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline*: -2,04 % og 0,19 % for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo) og som tillægsbehandling til metformin (justeret gennemsnitlig ændringer fra *baseline*: -1,32 % og -0,53 % for henholdsvis dapagliflozin og placebo).

Kardiovaskulære og renale hændelser
Dapagliflozins virkning på kardiovaskulære hændelser (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)) var et klinisk internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, der blev udført for at bestemme virkningen af dapagliflozin på kardiovaskulære hændelser sammenlignet med placebo, når dapagliflozin blev tilføjet til den eksisterende baggrundsbehandling. Alle patienterne havde type 2-diabetes mellitus og enten mindst to yderligere kardiovaskulære risikofaktorer (alder ≥ 55 år hos mænd eller ≥ 60 år hos kvinder og en eller flere af dyslipidæmi, hypertension eller eksisterende tobaksbrug) eller konstateret kardiovaskulær sygdom.

Ud af 17.160 randomiserede patienter havde 6.974 (40,6 %) fået konstateret kardiovaskulær sygdom, og 10.186 (59,4 %) havde ikke fået konstateret kardiovaskulær sygdom. 8.582 patienter blev randomiseret til dapagliflozin 10 mg og 8.578 til placebo, og de blev fulgt i en median på 4,2 år.

Gennemsnitsalderen for studiepopulationen var 63,9 år, 37,4 % var kvinder. I alt 22,4 % havde haft diabetes i ≤ 5 år, middelvarigheden af diabetes var 11,9 år. Middel HbA1c var 8,3 %, og middel BMI var 32,1 kg/m^2.

Ved *baseline* havde 10,0 % af patienterne hjertesvigt i anamnesen. Middel eGFR var 85,2 ml/min/1,73 m^2, 7,4 % af patienterne havde eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2, og 30,3 % af patienterne havde mikro- eller makroalbuminuri (UACR på ≥ 30 til henholdsvis ≤ 300 mg/g eller > 300 mg/g).

De fleste patienter (98 %) brugte et eller flere antidiabetika ved *baseline*, inklusive metformin (82%), insulin (41%) og sulfonylurinstof (43%).

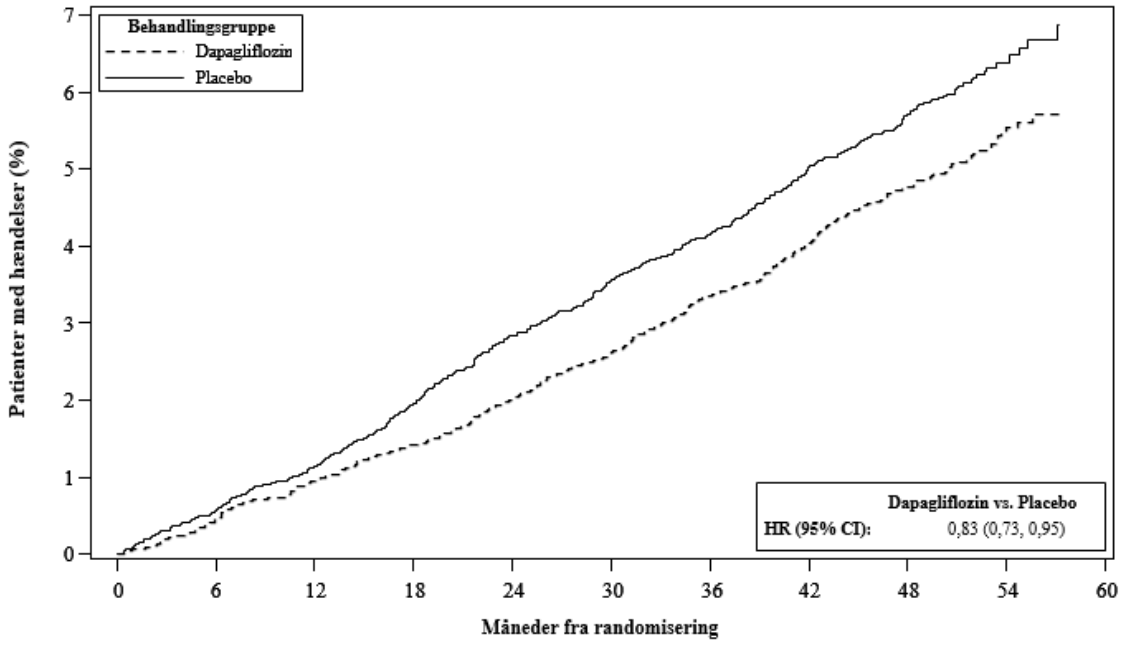
De primære endepunkter var tid til første hændelse af sammensætningen af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller iskæmisk stroke (MACE) og tid til første hændelse af sammensætningen af hospitalsindlæggelse for hjertesvigt eller kardiovaskulær død. De sekundære endepunkter var et renalt sammensat endepunkt og død uanset årsag.

Svære kardiovaskulære hændelser
Dapagliflozin 10 mg demonstrerede non-inferioritet *versus* placebo for sammensætningen af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller iskæmisk stroke (énsidigt p < 0,001).

Hjertesvigt eller kardiovaskulær død
Dapagliflozin 10 mg demonstrerede overlegenhed i forhold til placebo i forebyggelse af sammensætningen af hospitalsindlæggelse for hjertesvigt eller kardiovaskulær død (figur 1). Forskellen i behandlingsvirkningen blev drevet af hospitalsindlæggelse for hjertesvigt uden forskel i kardiovaskulær død (figur 2).

Fordelen i behandling med dapagliflozin i forhold til placebo blev observeret både hos patienter med og uden konstateret kardiovaskulær sygdom, med og uden hjertesvigt ved *baseline*, og var konsekvent på tværs af de vigtige undergrupper, herunder alder, køn, nyrefunktion (eGFR) og region.

Figur 1: Tid til første forekomst af hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt og kardiovaskulær død



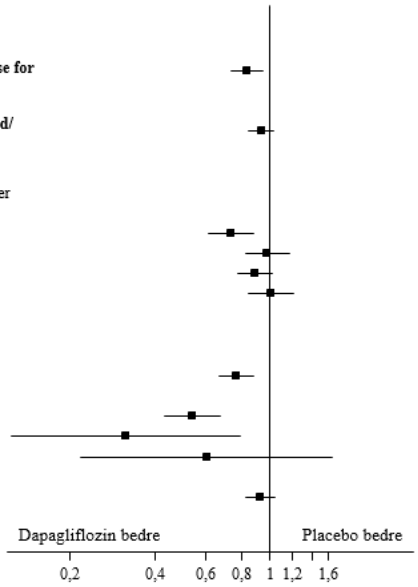
Patienter i risiko

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

Patienter i risiko er antallet af patienter i risiko ved periodens begyndelse.
HR=Hazard ratio CI=Konfidensinterval.

Resultater på primære og sekundære endepunkter vises i figur 2. Overlegenheden af dapagliflozin over placebo blev ikke påvist for MACE (p = 0,172). Det renale komposit-endepunkt og død uanset årsag blev derfor ikke testet som led i den bekræftende testprocedure.

Figur 2: Behandlingsvirkning for de primære sammensatte endepunkter og deres komponenter, og de sekundære endepunkter og komponenter



	Dapagliflozin n (%) (N=8582)	Placebo n (%) (N=8578)	Hazard Ratio (95% CI)	p-værdi
Primære endepunkter				
Sammensætning af hospitalsindlæggelse for hjertesvigt/kardiovaskulær død	417 (4,9)	496 (5,8)	0,83 (0,73, 0,95)	0,005
Sammensætning af kardiovaskulær død/ myokardieinfarkt/iskæmisk stroke	756 (8,8)	803 (9,4)	0,93 (0,84, 1,03)	0,172
Komponenter af sammensatte endepunkter				
Hospitalsindlæggelse for hjertesvigt	212 (2,5)	286 (3,3)	0,73 (0,61, 0,88)	<0,001
Kardiovaskulær død	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82, 1,17)	0,830
Myokardieinfarkt	393 (4,6)	441 (5,1)	0,89 (0,77, 1,01)	0,080
Iskæmisk stroke	235 (2,7)	231 (2,7)	1,01 (0,84, 1,21)	0,916
Sekundære endepunkter				
Renalt sammensat endepunkt	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 (0,67, 0,87)	<0,001
Renale komponenter:				
Vedvarende fald i eGFR	120 (1,4)	221 (2,6)	0,54 (0,43, 0,67)	<0,001
Nyresygdom i slutstadiet	6 (<0,1)	19 (0,2)	0,31 (0,13, 0,79)	0,013
Renal død	6 (<0,1)	10 (0,1)	0,60 (0,22, 1,65)	0,324
Død uanset årsag	529 (6,2)	570 (6,6)	0,93 (0,82, 1,04)	0,198

Det sammensatte renale endepunkt defineres som: vedvarende bekræftet ≥ 40 % fald i eGFR til eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 og/eller nyresygdom i slutstadiet (dialyse ≥ 90 dage eller nyretransplantation, vedvarende bekræftet eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) og/eller renal eller kardiovaskulær død.

p-værdier er tosidede. p-værdier for det sekundære endepunkt og for enkeltkomponenter er nominelle. Tid til første hændelse blev analyseret i en Cox proportional hazards-model. Antallet af første hændelser for enkeltkomponenterne er det faktiske antal af første hændelser for hver komponent og svarer ikke til antallet af hændelser i det sammensatte endepunkt. CI=konfidensinterval.

Nefropati
Dapagliflozin reducerede forekomsten af hændelser af sammensætningen af bekræftet vedvarende eGFR-fald, nyresygdom i slutstadiet, renal eller kardiovaskulær død. Forskellen mellem grupperne blev drevet af reduktioner i hændelser med renale komponenter; vedvarende eGFR-fald, nyresygdom i slutstadiet og renal død (figur 2).

Hazard ratio (HR) for tid til nefropati (vedvarende fald i eGFR, nyresygdom i slutstadiet og renal død) var 0,53 (95 % CI 0,43, 0,66) for dapagliflozin *versus* placebo.

Derudover reducerede dapagliflozin den nye forekomst af vedvarende albuminuri (HR 0,79 [95 % CI 0,72, 0,87]) og førte til større regression af makroalbuminuri (HR 1,82 [95 % CI 1,51, 2,20]) sammenlignet med placebo.

Hjertesvigt

DAPA-HF-studiet: Hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion (LVEF ≤ 40 %)
Dapagliflozin og forebyggelse af komplikationer ved hjertesvigt (DAPA-HF) var et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med patienter med hjertesvigt (New York Heart Association [NYHA] funktionsklasse II-IV) med reduceret ejektionsfraktion (venstre ventrikulær ejektionsfraktion [LVEF] ≤ 40 %) med det formål at klarlægge virkningen af dapagliflozin sammenlignet med placebo, når den blev føjet til standardbaggrundsbehandling, på incidensen af kardiovaskulær død og forværret hjertesvigt.

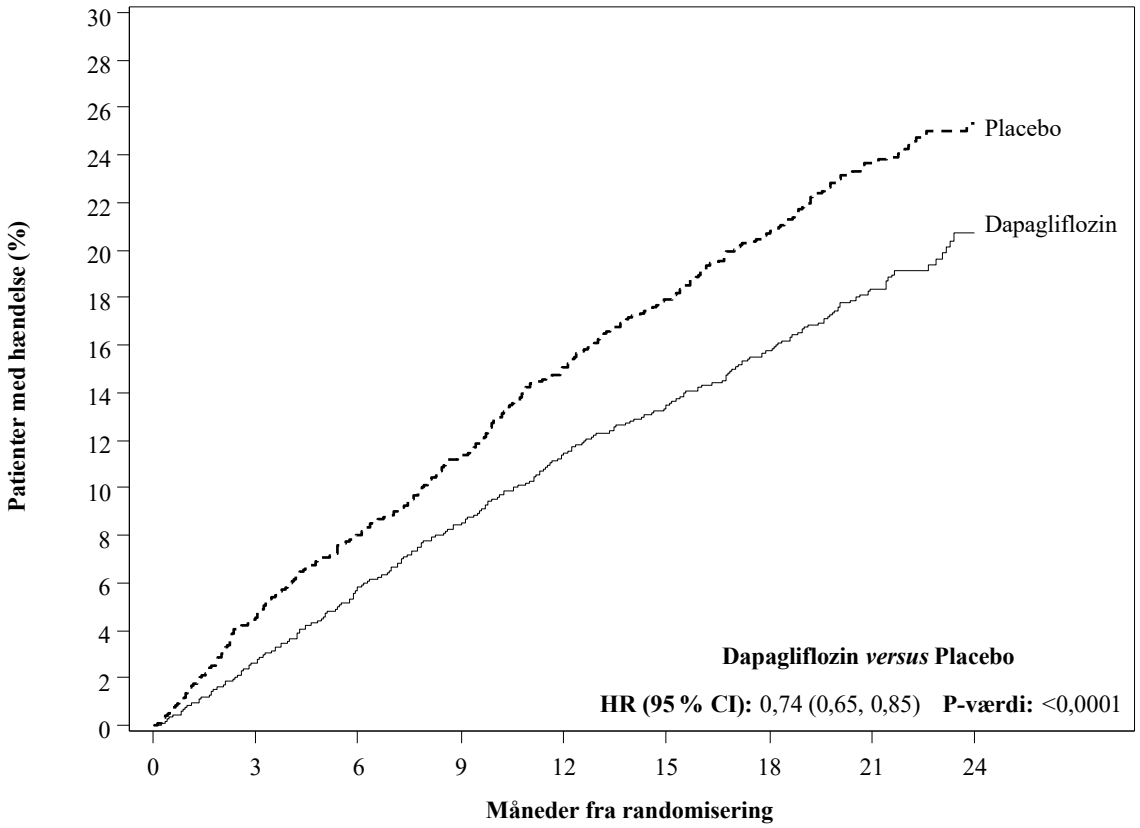
Af 4.744 patienter blev 2.373 randomiseret til dapagliflozin 10 mg og 2.371 til placebo og fulgt i en mediantid på 18 måneder. Studiepopulationens gennemsnitsalder var 66 år og 77 % var mænd.

Ved *baseline* blev 67,5 % af patienterne klassificeret som NYHA klasse II, 31,6 % klasse III og 0,9 % klasse IV, median LVEF var 32 %, 56 % af hjertesvigt var iskæmisk, 36 % var ikke-iskæmisk og 8 % var af ukendt ætiologi. I hver behandlingsgruppe havde 42 % af patienterne type 2-diabetes mellitus i anamnesen, og yderligere 3 % af patienterne i hver gruppe blev klassificeret med type 2-diabetes mellitus baseret på en HbA1c ≥ 6,5 % ved både inkludering og randomisering . Patienterne var på standardbehandling; 94 % af patienterne blev behandlet med ACE-I, ARB eller angiotensinreceptor-neprilysin-hæmmer (ARNI, 11 %), 96 % med betablokker, 71 % med mineralkortikoidreceptor-antagonist (MRA), 93 % med diuretikum og 26 % havde en implanterbar enhed (med defibrillatorfunktion).

Patienter med eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m^2 ved inklusion blev omfattet i studiet. Den gennemsnitlige eGFR var 66 ml/min/1,73 m^2, 41 % af patienterne havde eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 og 15 % havde eGFR <45 ml/min/1,73 m^2.

Kardiovaskulær død og forværret hjertesvigt
Dapagliflozin var bedre end placebo med hensyn til forebyggelse af det primært sammensatte endepunkt for kardiovaskulær død, indlæggelse på grund af hjertesvigt eller behandling af akut hjertesvigt (HR 0,74 [95 % CI 0,65, 0,85], p <0,0001). Virkningen blev observeret tidligt og blev opretholdt gennem hele studiets varighed (figur 3).

Figur 3: Tid indtil første forekomst af sammensat kardiovaskulær død, indlæggelse på grund af hjertesvigt eller behandling af akut hjertesvigt



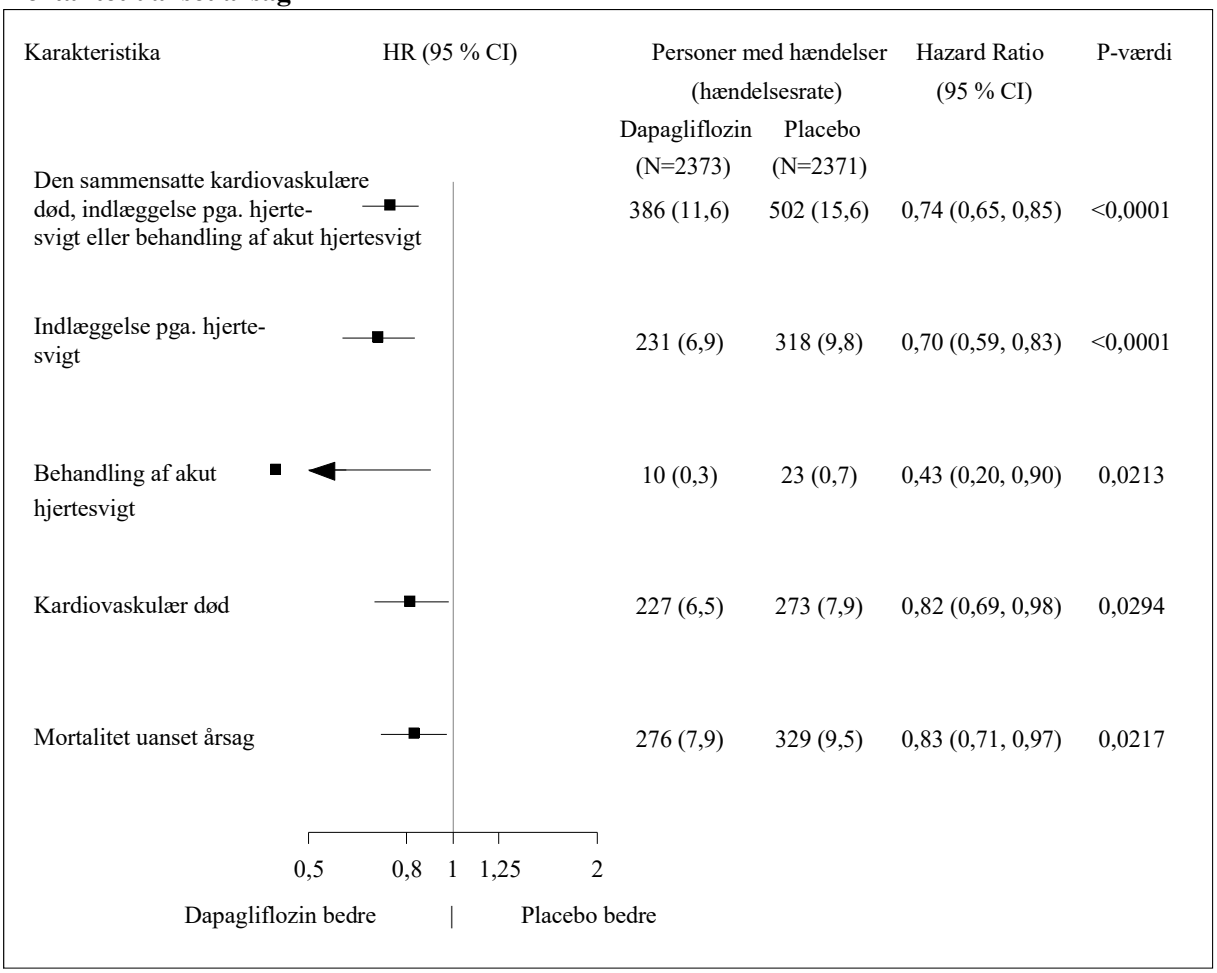
Patienter i risiko

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

En behandling af akut hjertesvigt blev defineret som en presserende, ikke planlagt vurdering af en læge, f.eks. på en skadestue, og kræver behandling for forværret hjertesvigt (ud over blot en forøgelse af orale diuretika).
Patienter i risiko er antallet af patienter i risiko i begyndelsen af perioden.

Alle tre komponenter i det primært sammensatte endepunkt bidrog individuelt til behandlingsvirkningen (figur 4). Der var få presserende behandlinger af akutte hjertesvigt.

Figur 4: Behandlingsvirkninger for primært sammensat endepunkt, dets komponenter og mortalitet uanset årsag



En behandling af akut hjertesvigt blev defineret som en presserende, ikke planlagt vurdering af en læge, f.eks. på en skadestue, og kræver behandling for forværret hjertesvigt (ud over blot en forøgelse af orale diuretika).
Antallet af første hændelser for de enkelte komponenter er det faktiske antal første hændelser for hver komponent og svarer ikke til antallet af hændelser i det sammensatte endepunkt.
Hændelsesrater præsenteres som antallet af forsøgspersoner med hændelser pr. 100 patientårs opfølgning.
p-værdier for enkeltkomponenter og mortalitet uanset årsag er nominelle.

Dapagliflozin reducerede også det samlede antal tilfælde af indlæggelser på grund af hjertesvigt (første og tilbagevendende) og kardiovaskulær død; der var 567 hændelser i dapagliflozin-gruppen *versus* 742 hændelser i placebogruppen (Rate Ratio 0,75 [95 % CI 0,65, 0,88]; p = 0,0002).

Behandlingsfordelen ved dapagliflozin blev observeret hos patienter med hjertesvigt både med type 2-diabetes mellitus og uden diabetes. Dapagliflozin reducerede det primært sammensatte endepunkt for incidensen af kardiovaskulær død og forværret hjertesvigt med en HR på 0,75 (95 % CI 0,63, 0,90) hos patienter med diabetes og 0,73 (95 % CI 0,60, 0,88) hos patienter uden diabetes.

Behandlingsfordelen ved dapagliflozin *versus* placebo på det primære endepunkt var også konsistent i andre vigtige undergrupper, inklusive samtidig behandling af hjertesvigt, nyrefunktion (eGFR), alder, køn og region.

Patientrapporteret resultat - symptomer på hjertesvigt
Behandlingsvirkningen af dapagliflozin på symptomer på hjertesvigt blev vurderet af Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), som kvantificerer hyppigheden og sværhedsgraden af symptomer på hjertesvigt, inklusive træthed, perifert ødem, dyspnø og ortopnø. Scoren varierer fra 0 til 100, hvor højere score repræsenterer bedre helbredsstatus.

Behandling med dapagliflozin resulterede i en statistisk signifikant og klinisk meningsfuld fordel i forhold til placebo ved symptomer på hjertesvigt målt ved ændring fra *baseline* ved måned 8 i KCCQ-

TSS (Win Ratio 1,18 [95 % CI 1,11, 1,26]; p <0,0001). Både symptomfrekvens og symptombyrde bidrog til resultaterne. Fordelen blev set både ved forbedring af symptomer på hjertesvigt og i forebyggelse af forværring af symptomer på hjertesvigt.

I responder-analyser var andelen af patienter med en klinisk meningsfuld forbedring af KCCQ-TSS fra *baseline* ved 8 måneder, defineret som 5 point eller mere, højere for dapagliflozin-gruppen sammenlignet med placebo. Andelen af patienter med en klinisk meningsfuld forværring, defineret som 5 point eller mere, var lavere for dapagliflozin-gruppen sammenlignet med placebo. Fordelene, der blev observeret med dapagliflozin, forblev ved anvendelse af mere konservative cut-offs til større klinisk meningsfuld ændring (tabel 10).

Tabel 10. Antal og procent patienter med klinisk meningsfuld forbedring og forværring af KCCQ-TSS ved 8 måneder

Ændring fra *baseline* ved 8 måneder:	**Dapagliflozin 10 mg n[a]=2086**	**Placebo n[a]=2062**		
Forbedring	**n (%) forbedret[b]**	**n (%) forbedret[b]**	**Odds ratio[c] (95 % CI)**	**p-værdi[f]**
≥ 5 point	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06, 1,22)	0,0002
≥ 10 point	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05, 1,22)	0,0018
≥ 15 point	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01, 1,19)	0,0300
Forværring	**n (%) forværret[d]**	**n (%) forværret[d]**	**Odds ratio[e] (95 % CI)**	**p-værdi[f]**
≥ 5 point	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78, 0,89)	<0,0001
≥ 10 point	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79, 0,92)	<0,0001

[a] Antal patienter med en observeret KCCQ-TSS eller som døde inden 8 måneder.

[b] Antal patienter, der havde en observeret forbedring på mindst 5, 10 eller 15 point fra *baseline*. Patienter, der døde før det givne tidspunkt, tælles som ikke forbedret.

[c] Til forbedring favoriserer et odds ratio > 1 dapagliflozin 10 mg.

[d] Antal patienter, der havde en observeret forværring på mindst 5 eller 10 point fra *baseline*. Patienter, der døde før det givne tidspunkt, tælles som forværrede.

[e] For forværring favoriserer et odds ratio < 1 dapagliflozin 10 mg.

[f] p-værdier er nominelle.

Nefropati
Der var få hændelser i det renale sammensatte endepunkt (bekræftet som vedvarende ≥ 50 % eGFR-fald, ESKD eller nyredød); forekomsten var 1,2 % i dapagliflozin-gruppen og 1,6 % i placebogruppen.

DELIVER-studiet: Hjertesvigt med bevaret ejektionsfraktion (LVEF> 40 %)
DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure) var et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med patienter i alderen ≥ 40 år med hjertesvigt (NYHA klasse II-IV) med LVEF > 40 % og dokumenteret strukturel hjertesygdom med det formål at klarlægge virkningen af dapagliflozin sammenlignet med placebo på incidensen af kardiovaskulær død og forværret hjertesvigt.

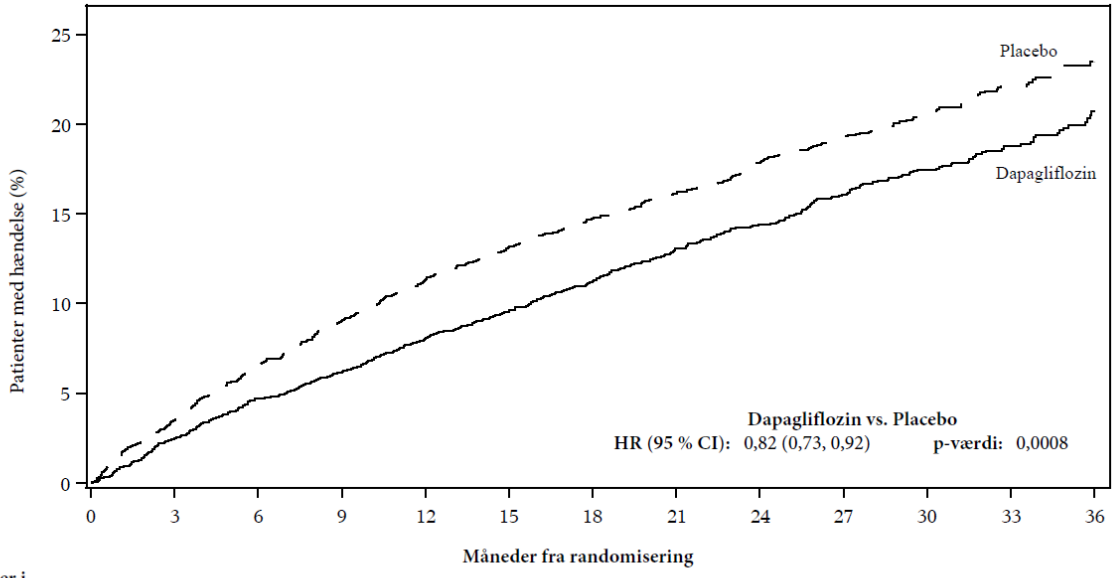
Ud af 6.263 patienter blev 3.131 randomiseret til dapagliflozin 10 mg og 3.132 til placebo og fulgt i en mediantid på 28 måneder. Studiet inkluderede 654 (10 %) patienter med subakut hjertesvigt (defineret som randomiseret under hospitalsindlæggelse for hjertesvigt eller inden for 30 dage efter udskrivelse). Studiepopulationens gennemsnitsalder var 72 år, og 56 % var mænd.

Ved *baseline* blev 75 % af patienterne klassificeret som NYHA klasse II, 24 % klasse III og 0,3 % klasse IV. Median LVEF var 54 %, 34 % af patienterne havde LVEF ≤ 49 %, 36 % havde LVEF 50-59 %, og 30 % havde LVEF ≥ 60 %. I hver behandlingsgruppe havde 45 % type 2-diabetes mellitus i anamnesen. *Baseline*-behandling omfattede ACEi/ARB/ARNI (77 %), betablokkere (83 %), diuretika (98 %) og MRA (43 %).

Den gennemsnitlige eGFR var 61 ml/min/1,73 m^2, 49 % af patienterne havde eGFR <60 ml/min/1,73 m^2, 23 % havde eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2, og 3 % havde eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2.

Dapagliflozin var overlegen i forhold til placebo med hensyn til reduktion i forekomsten af det primære sammensatte endepunkt for kardiovaskulær død, indlæggelse på grund af hjertesvigt eller behandling af akut hjertesvigt (HR 0,82 [95 % CI 0,73, 0,92], p=0,0008) (figur 5).

Figur 5: Tid indtil første forekomst af sammensat kardiovaskulær død, indlæggelse på grund af hjertesvgt eller behandling af akut hjertesvigt

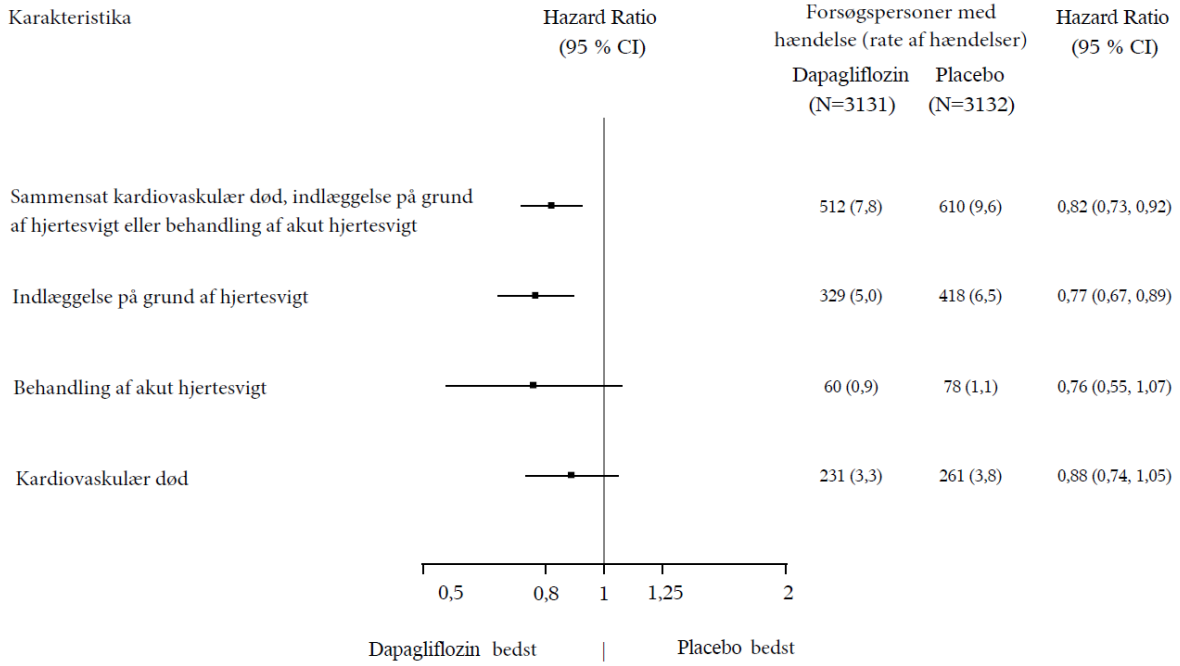


Patienter i													
Dapagliflozin:	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389
Placebo:	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383

En behandling af akut hjertesvigt blev defineret som en presserende, ikke planlagt vurdering af en læge, f.eks. på en skadestue, der kræver behandling for forværret hjertesvigt (ud over blot en forøgelse af orale diuretika).
Patienter i risiko er antallet af patienter i risiko i begyndelsen af perioden.

Figur 6 viser de tre komponenters bidrag til det primære sammensatte endepunkt.

Figur 6: Behandlingsvirkning for primært sammensat endepunkt og dets komponenter



En behandling af akut hjertesvigt blev defineret som en presserende, ikke planlagt vurdering af en læge, f.eks. på en skadestue, og kræver behandling for forværret hjertesvigt (ud over blot en forøgelse af orale diuretika). Antallet af første hændelser for de enkelte komponenter er det faktiske antal første hændelser for hver komponent og svarer ikke til antallet af hændelser i det sammensatte endepunkt.
Hændelsesrater præsenteres som antallet af forsøgspersoner med hændelser pr. 100 patientårs opfølgning.
Kardiovaskulær død, her præsenteret som en komponent af det primære endepunkt, blev også testet under formel Type 1-fejlkontrol som et sekundært endepunkt.

Dapagliflozin var overlegen i forhold til placebo med hensyn til reduktion i det samlede antal hændelser af hjertesvigt (defineret som første- og tilbagevendende genindlæggelse på grund af hjertesvigt eller ambulant besøg pga. akut hjertesvigt) og kardiovaskulær død; der var 815 hændelser i dapagliflozin-gruppen *versus* 1.057 hændelser i placebogruppen (RR 0,77 [95 % CI 0,67, 0,89]; p = 0,0003).

Behandlingsfordelen ved dapagliflozin *versus* placebo på det primære endepunkt blev observeret på tværs af undergrupperne af patienter med LVEF ≤ 49 %, 50-59 % og ≥ 60 %. Virkningen var også konsistent på tværs af andre vigtige undergrupper kategoriseret efter f.eks. alder, køn, NYHA-klasse, NT-proBNP-niveau, subakut status og type 2-diabetes mellitus-status.

Patientrapporteret resultat - symptomer på hjertesvigt
Behandling med dapagliflozin resulterede i en statistisk signifikant fordel i forhold til placebo ved symptomer på hjertesvigt målt ved ændring fra *baseline* ved måned 8 i KCCQ-TSS (Win Ratio 1,11 [95 % CI 1,03, 1,21]; p <0,0086). Både symptomfrekvens og symptombyrde bidrog til resultaterne.

I responder-analyser var andelen af patienter med en moderat (≥ 5 point) eller stor (≥ 14 point) forværring på KCCQ-TSS fra *baseline* ved 8 måneder, lavere i dapagliflozin-behandlingsgruppen; 24,1 % af patienterne på dapagliflozin *versus* 29,1 % på placebo oplevede en moderat forværring (odds ratio 0,78 [95 % CI 0,64, 0,95]), og 13,5 % af patienterne på dapagliflozin *versus* 18,4 % på placebo oplevede en stor forværring (odds ratio 0,70 [95 % CI 0,55, 0,88]). Der var ikke forskel i behandlingsgrupperne på andelen af patienter, der oplevede en lille til moderat forbedring (≥ 13 point) eller en stor forbedring (≥ 17 point).

Hjertesvigt på tværs af DAPA-HF- og DELIVER-studierne
I en puljet analyse af DAPA-HF og DELIVER var HR for dapagliflozin *versus* placebo på det sammensatte endepunkt for kardiovaskulær død, indlæggelse på grund af hjertesvigt eller ambulant besøg pga. akut hjertesvigt 0,78 (95 % CI 0,72, 0,85), p < 0,0001. Behandlingsvirkningen var

konsistent på tværs af LVEF-intervallet, uden svækkelse af virkningen på grund af LVEF.

I en præspecificeret analyse af individuelle forsøgspersoner i DAPA-HF- og DELIVER-studierne reducerede dapagliflozin, i sammenligning med placebo, risikoen for kardiovaskulær død (HR 0,85 [95 % CI 0,75, 0,96], p=0,0115). Begge studier bidrog til virkningen.

Kronisk nyresygdom

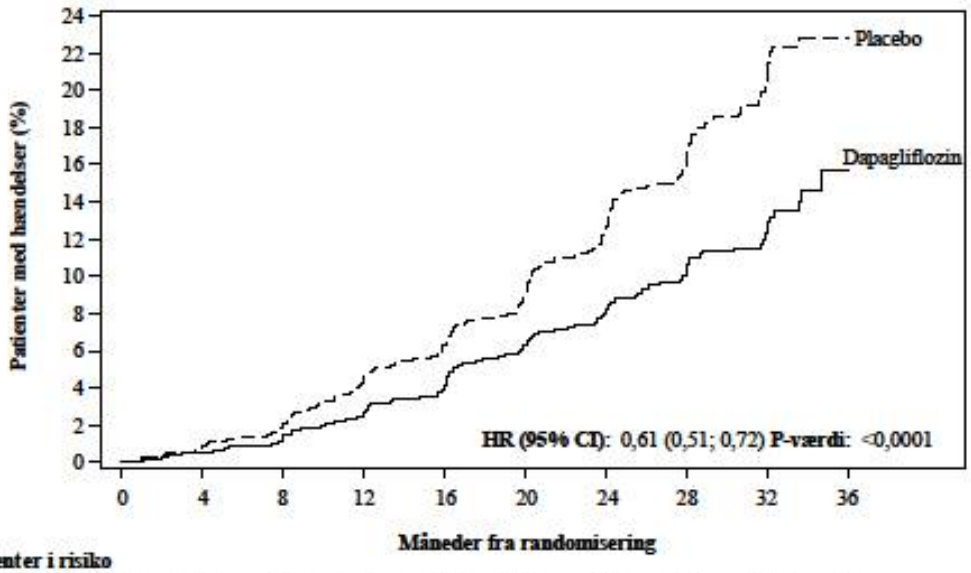
The Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) var et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie for patienter med kronisk nyresygdom (CKD) med eGFR ≥ 25 til ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 og albuminuri (UACR ≥ 200 og ≤ 5 000 mg/g) til bestemmelse af dapagliflozins effekt sammenlignet med placebo, ved tilføjelse til standardbaggrundsbehandling, på forekomsten af det sammensatte endepunkt på ≥ 50 % vedvarende fald i eGFR, nyresygdom i slutstadiet (ESKD) (defineret som vedvarende eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2, kronisk dialysebehandling eller nyretransplantation), kardiovaskulær eller renal død.

Ud af 4 304 patienter blev 2 152 randomiseret til dapagliflozin 10 mg og 2 152 til placebo og fulgt i en mediantid på 28,5 måneder. Behandlingen fortsatte, hvis eGFR faldt til niveauer, der var under 25 ml/min/1,73 m^2 i løbet af studiet og kunne fortsætte i tilfælde, hvor der var behov for dialyse.

Den gennemsnitlige alder på studiepopulationen var 61,8 år, og 66,9 % var mænd. Den gennemsnitlige eGFR ved *baseline* var 43,1 ml/min/1,73 m^2 og median UACR var 949,3 mg/g, 44,1 % af patienterne havde eGFR 30 til < 45 ml/min/1,73 m^2 og 14,5 % havde eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2. 67,5 % af patienterne havde type 2-diabetes mellitus. Patienterne var i standardbehandling; 97,0 % af patienterne blev behandlet med en angiotensinkonverterende enzymhæmmer (ACE-hæmmer) eller angiotensinreceptorblokker (ARB).

Studiet blev stoppet tidligt for effekt før den planlagte analyse på anbefaling af *den uafhængige Data Monitoring Committee*. Dapagliflozin var overlegen i forhold til placebo til forebyggelse af det primære sammensatte endepunkt på ≥ 50 % vedvarende fald i eGFR, opnåelse af nyresygdom i slutstadiet, kardiovaskulær eller renal død. Baseret på Kaplan-Meier-plot for tiden til første forekomst af det primære sammensatte endepunkt, var behandlingseffekten klar fra 4. måned og blev opretholdt til studiets afslutning (figur 7).

Figur 7: Tid til første forekomst af det primære sammensatte endepunkt, ≥ 50 % vedvarende fald i eGFR, nyresygdom i slutstadiet, kardiovaskulær eller renal død



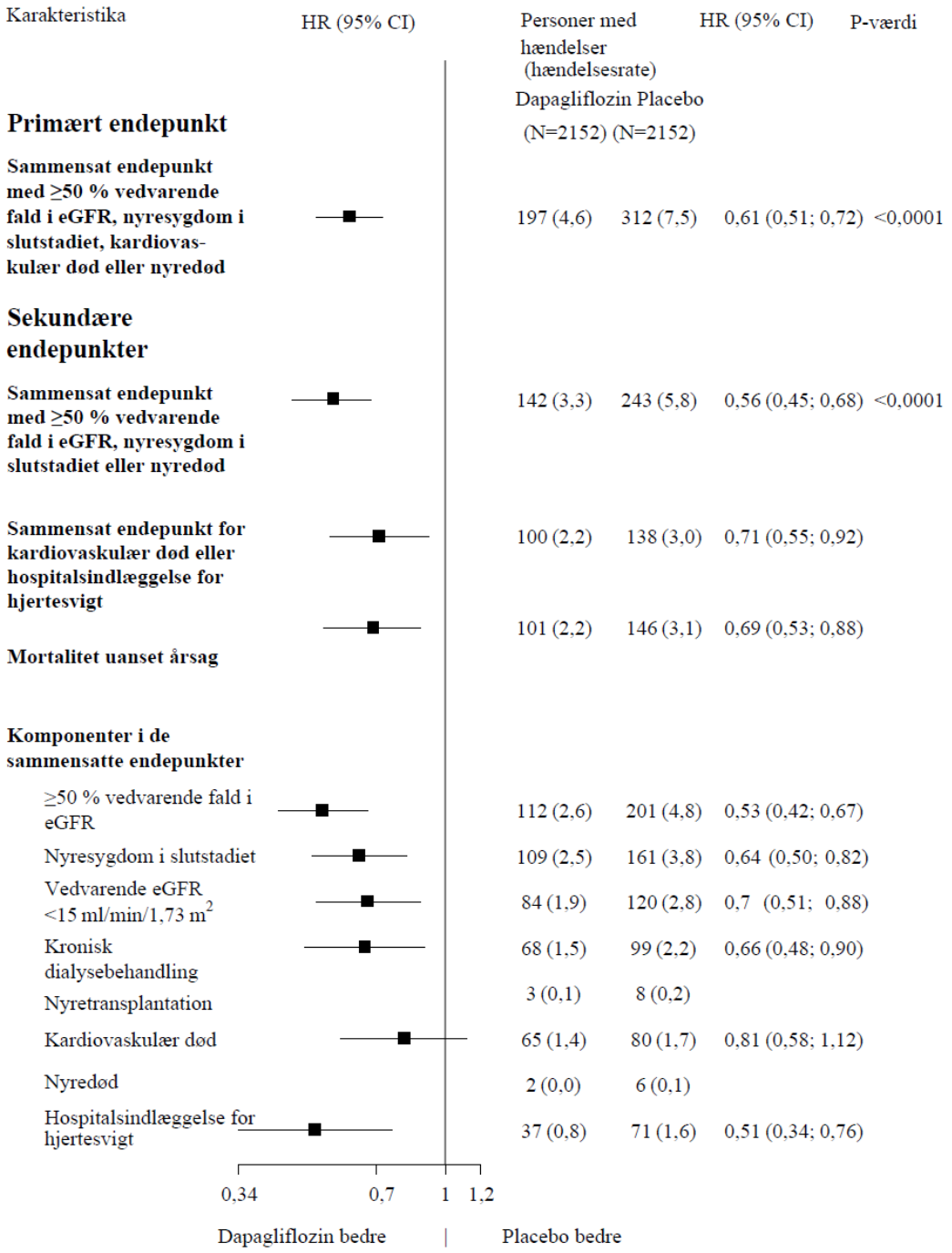
Patienter i risiko

Dapagliflozin:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Placebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Patienter i risiko er antallet af patienter i risiko i begyndelsen af perioden.

Alle fire komponenter i det primære sammensatte endepunkt bidrog individuelt til behandlingseffekten. Dapagliflozin reducerede også forekomsten af det sammensatte endepunkt med ≥ 50 % vedvarende fald i eGFR, nyresygdom i slutstadiet eller nyredød og det sammensatte endepunkt for kardiovaskulær død og hospitalsindlæggelse for hjertesvigt. Behandling med dapagliflozin forbedrede den samlede overlevelse hos patienter med kronisk nyresygdom med en signifikant reduktion i dødelighed uanset årsag (figur 8).

Figur 8: Behandlingseffekt for det primære og de sekundære sammensatte endepunkter, deres individuelle komponenter og dødelighed uanset årsag



Antallet af første hændelser for enkeltkomponenterne er det faktiske antal af første hændelser for hver komponent og svarer ikke til antallet af hændelser i det sammensatte endepunkt.

Hændelsesrater er præsenteret som antallet af forsøgspersoner med hændelser pr. 100 patientårs opfølgning.

Hazard ratio-estimater er ikke præsenteret for undergrupper med færre end 15 hændelser i alt i begge arme kombineret.

Behandlingsfordelen af dapagliflozin var konsistent hos patienter med kronisk nyresygdom med type 2-diabetes mellitus og uden diabetes. Dapagliflozin reducerede det primære sammensatte endepunkt på ≥ 50 % vedvarende fald i eGFR, opnåelse af nyresygdom i slutstadiet, kardiovaskulær eller renal død med en HR på 0,64 (95 % CI 0,52, 0,79) hos patienter med type 2-diabetes mellitus og 0,50 (95 % CI 0,35, 0,72) hos patienter uden diabetes.

Behandlingsfordelen af dapagliflozin over placebo på det primære endepunkt var også konsistent på tværs af andre væsentlige undergrupper, herunder eGFR, alder, køn og område.

Pædiatrisk population

Type 2-diabetes mellitus
I et klinisk studie af børn og unge i alderen 10-24 år med type 2-diabetes mellitus blev 39 patienter randomiseret til dapagliflozin 10 mg og 33 til placebo som tillægsbehandling til metformin, insulin eller en kombination af metformin og insulin. Ved randomisering var 74 % af patienterne < 18 år. Den justerede gennemsnitlige ændring i HbA1c for dapagliflozin i forhold til placebo fra *baseline* til uge 24 var -0,75 % (95 % CI -1,65, 0,15). I aldersgruppen <18 år var den justerede gennemsnitlige ændring i HbA1c for dapagliflozin i forhold til placebo -0,59 % (95 % CI -1,66, 0,48). I aldersgruppen ≥ 18 år var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i HbA1c -1,52 % i den dapagliflozin-behandlede gruppe (n=9) og 0,17 % i placebogruppen (n=6). Effekt og sikkerhed lignede den, der blev observeret hos den voksne befolkning, der blev behandlet med dapagliflozin. Sikkerhed og tolerabilitet blev yderligere bekræftet i et 28-ugers forlænget sikkerhedsstudie.

Hjertesvigt og kronisk nyresygdom
Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med dapagliflozin i alle undergrupper af den pædiatriske population i forebyggelse af kardiovaskulære hændelser hos patienter med kronisk hjertesvigt og i behandling af kronisk nyresygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Dapagliflozin blev hurtigt og godt absorberet efter oral indgivelse. De maksimale plasma-koncentrationer af dapagliflozin (C_{max}) blev som regel opnået inden for 2 timer efter indgivelse i fastende tilstand. De geometriske gennemsnitlige *steady state* C_{max}- og AUC_{τ}-værdier for dapagliflozin efter én daglig 10 mg dosis dapagliflozin var henholdsvis 158 ng/ml og 628 ng t/ml. Den absolutte orale biotilgængelighed af dapagliflozin efter indgivelse af en dosis på 10 mg er 78 %. Indgivelse med et fedtrigt måltid reducerede dapagliflozin C_{max} med op til 50 % og forlængede T_{max} med ca. 1 time, men ændrede ikke AUC i sammenligning med den fastende tilstand. Disse ændringer betragtes ikke som klinisk relevante. Derfor kan Forxiga indgives med eller uden mad.

Fordeling

Dapagliflozin er ca. 91 % proteinbundet. Proteinbindingen blev ikke ændret i forskellige sygdoms-tilstande (f.eks. nedsat nyre- eller leverfunktion). Det gennemsnitlige *steady state*-fordelingsvolumen af dapagliflozin var 118 liter.

Biotransformation

Dapagliflozin metaboliseres i udstrakt grad, primært til dapagliflozin 3-O-glukuronid, som er en inaktiv metabolit. Dapagliflozin 3-O-glukuronid eller andre metabolitter bidrager ikke til den glukose-sænkende virkning. Dannelsen af dapagliflozin 3-O-glukuronid medieres af UGT1A9, et enzym i lever og nyrer, og den CYP-medierede metabolisme var en mindre clearance pathway hos mennesker.

Elimination

Den gennemsnitlige endelige halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) for dapagliflozin var 12,9 timer efter en enkelt oral dosis af dapagliflozin 10 mg til raske forsøgspersoner. Den gennemsnitlige totale systemiske clearance af dapagliflozin indgivet intravenøst var 207 ml/min. Dapagliflozin og relaterede metabolitter elimineres primært via udskillelse i urinen med mindre end 2 % som uændret dapagliflozin. Efter indgivelse af en 50 mg [^{14}C]-dapagliflozindosis blev 96 % genfundet, 75 % i urinen og 21 % i afføringen. I afføringen blev ca. 15 % af dosen udskilt som det oprindelige lægemiddel.

Linearitet

Eksponeringen for dapagliflozin øgedes proportionalt med stigningen i dapagliflozindosis over området fra 0,1 til 500 mg, og dets farmakokinetik ændredes ikke over tid ved gentagen daglig dosis i op til 24 uger.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion
Ved *steady state* (20 mg dapagliflozin én gang dagligt i 7 dage) havde forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (i henhold til iohexol plasma-clearance) gennemsnitlige systemiske eksponeringer for dapagliflozin, der var henholdsvis 32 %, 60 % og 87 % højere end dem hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og normal nyrefunktion. *Steady state*-udskillelsen af glukose i urinen over 24 timer var stærkt afhængig af nyrefunktionen, og der blev udskilt 85, 52, 18 og 11 g glukose/dag af forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og normal nyrefunktion eller henholdsvis let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Indvirkningen af hæmodialyse på eksponering for dapagliflozin er ukendt. Effekten af nedsat nyrefunktion på den systemiske eksponering blev evalueret i en populationsfarmakokinetisk model. I overensstemmelse med tidligere resultater var det forventede model AUC højere hos patienter med kronisk nyresygdom i sammenligning med patienter med normal nyrefunktion og var ikke signifikant forskellig hos patienter med kronisk nyresygdom med type 2-diabetes mellitus og uden diabetes.

Nedsat leverfunktion
Hos forsøgspersoner med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B), var det gennemsnitlige C_{max} og AUC af dapagliflozin op til henholdsvis 12 % og 36 % højere sammenlignet med tilsvarende raske kontrolpersoner. Disse ændringer blev ikke betragtet som klinisk relevante. Hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) var det gennemsnitlige C_{max} og AUC af dapagliflozin henholdsvis 40 % og 67 % højere end hos tilsvarende raske kontrolpersoner.

Ældre (≥ 65 år)
Der er ingen klinisk relevant øgning i eksponeringen baseret på alder alene hos forsøgspersoner op til 70 år. Der kan dog forventes en forøget eksponering på grund af den aldersrelaterede nedgang i nyrefunktionen. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at drage konklusioner vedrørende eksponering hos patienter > 70 år.

Pædiatrisk population
Farmakokinetikken og farmakodynamikken (glukosuri) hos børn med type 2-diabetes mellitus i alderen 10-17 år lignede dem, der blev observeret hos voksne med type 2-diabetes mellitus.

Køn
Den gennemsnitlige dapagliflozin AUC_{ss} hos kvinder blev vurderet til at være ca. 22 % højere end hos mænd.

Race
Der var ingen klinisk relevante forskelle i systemiske eksponeringer mellem den hvide, sorte eller asiatiske race.

Legemsvægt
Eksponeringen for dapagliflozin viste sig at falde med øget vægt. Som følge heraf kan patienter med

lav vægt have en noget højere eksponering, og patienter med høj vægt en noget lavere eksponering. Forskellene i eksponering blev dog ikke betragtet som klinisk relevante.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt fertilitet. Dapagliflozin inducerede hverken tumorer hos mus eller rotter ved nogle af de doser, der blev evalueret i toårige karcinogenicitetsstudier.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Direkte indgivelse af dapagliflozin i unge rotter under afvænning og indirekte eksponering i den sene graviditet (tidsperiode, der svarer til andet og tredje trimester af graviditeten hvad angår modningen af nyrerne hos mennesker) og amning er hver især forbundet med øget forekomst af og/eller sværheds-grad af dilatation af nyrebækken og -tubuli hos afkom.

I et toksicitetsstudie for børn og unge, hvor unge rotter blev behandlet direkte med dapagliflozin fra postnatal dag 21 indtil postnatal dag 90, blev der rapporteret dilatationer af nyrebækken og -tubuli ved alle dosisniveauer; ungernes eksponering ved den lavest testede dosis var ≥ 15 gange den maksimalt anbefalede humane dosis. Disse resultater var forbundet med dosisrelaterede øgning af nyrernes vægt og makroskopisk nyreforstørrelse observeret ved alle doser. Dilatation af nyrebækken og -tubuli observeret hos unge dyr var ikke reversible inden for den omtrentlige restitutionsperiode på 1 måned.

I et separat studie af præ- og postnatal udvikling blev moderrotter doseret fra gestationsdag 6 til og med postnatal dag 21, og unger blev indirekte eksponeret *in utero* og igennem hele ammeperioden. (Der blev udført et satellitstudie for at vurdere dapagliflozin-eksponeringer i mælk og unger). Der blev observeret øget forekomst eller sværhedsgrad af dilatation af nyrebækkenet hos voksent afkom af behandlede moderdyr, dog kun ved højeste testdosis (forbundne eksponeringer for dapagliflozin af moderdyr og unger var henholdsvis 1.415 gange og 137 gange de humane værdier ved den maksimale anbefalede humane dosis). Yderligere udviklingstoksicitet var begrænset til dosisrelaterede reduktioner i ungernes legemsvægt og blev kun observeret ved doser ≥ 15 mg/kg/dag (forbundet med eksponeringer af ungerne, der var ≥ 29 gange de humane værdier ved den maksimale anbefalede humane dosis). Maternel toksicitet blev kun påvist ved højeste testdosis og var begrænset til forbigående reduktion i legemsvægt og foderindtagelse ved dosering. No observed adverse effect level, (NOAEL) for udviklingsmæssig toksicitet, den laveste dosis testet, er forbundet med en multipel af moderdyrets systemiske eksponering, som er ca. 19 gange den humane værdi ved den maksimale anbefalede humane dosis.

I yderligere studier af embryo-føtal udvikling hos rotter og kaniner blev der givet dapagliflozin i intervaller, der faldt sammen med de vigtigste perioder for organogenesen i hver art. Der blev ikke observeret hverken maternel eller udviklingsmæssig toksicitet hos kaniner ved nogen af de testede doser; den højeste dosis testet er forbundet med en multipel af systemisk eksponering, som er ca. 1.191 gange den maksimale anbefalede humane dosis. Hos rotter var dapagliflozin hverken embryo-letal eller teratogen ved eksponeringer op til 1.441 gange den maksimale anbefalede humane dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)
Lactose
Crospovidon (E1202)
Siliciumdioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talcum (E553b)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alu/Alu blisterkort

Forxiga 5 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser på 14, 28 og 98 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede kalenderblisterkort.
Pakningsstørrelser på 30x1 og 90x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosisblisterkort.

Forxiga 10 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser på 14, 28 og 98 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede kalenderblisterkort.
Pakningsstørrelser på 10x1, 30x1 og 90x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosisblisterkort.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Forxiga 5 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/12/795/001 14 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/795/002 28 filmovertrukne tabletter

EU/1/12/795/003 98 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/795/004 30 x 1 (enkeltdosis) filmovertrukne tabletter
EU/1/12/795/005 90 x 1 (enkeltdosis) filmovertrukne tabletter

Forxiga 10 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/12/795/006 14 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/795/007 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/795/008 98 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/795/009 30 x 1 (enkeltdosis) filmovertrukne tabletter
EU/1/12/795/010 90 x 1 (enkeltdosis) filmovertrukne tabletter
EU/1/12/795/011 10 x 1 (enkeltdosis) filmovertrukne tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. november 2012
Dato for seneste fornyelse: 28. august 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

BILAG II

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Storbritannien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE 5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Forxiga 5 mg filmovertrukne tabletter
dapagliflozin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder dapagliflozinpropanediolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmovertrukne tabletter

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30x1 filmovertrukne tabletter
90x1 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/795/001 14 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/795/002 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/795/003 98 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/795/004 30 x 1 (enkeltdosis) filmovertrukne tabletter
EU/1/12/795/005 90 x 1 (enkeltdosis) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

forxiga 5 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PERFOREREDE ENKELTDOSISBLISTERKORT 5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Forxiga 5 mg tabletter
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

IKKE-PERFOREREDE KALENDERBLISTERKORT 5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Forxiga 5 mg tabletter
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE 10 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Forxiga 10 mg filmovertrukne tabletter
dapagliflozin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder dapagliflozinpropanediolmonohydrat svarende til 10 mg dapagliflozin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmovertrukne tabletter

10x1 filmovertrukne tabletter
14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30x1 filmovertrukne tabletter
90x1 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/795/006 14 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/795/007 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/795/008 98 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/795/009 30 x 1 (enkeltdosis) filmovertrukne tabletter
EU/1/12/795/010 90 x 1 (enkeltdosis) filmovertrukne tabletter
EU/1/12/795/011 10 x 1 (enkeltdosis) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

forxiga 10 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PERFOREREDE ENKELTDOSISBLISTERKORT 10 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Forxiga 10 mg tabletter
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

IKKE-PERFOREREDE KALENDERBLISTERKORT 10 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Forxiga 10 mg tabletter
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Forxiga 5 mg filmovertrukne tabletter
Forxiga 10 mg filmovertrukne tabletter
dapagliflozin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Forxiga til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlægsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Forxiga
3. Sådan skal du tage Forxiga
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning
Forxiga indeholder det aktive stof dapagliflozin. Det tilhører en gruppe medicin kaldet "natriumglukose co-transporter-2 (SGLT2)-hæmmere". De virker ved at blokere SGLT2-proteinet i dine nyrer. Ved at blokere dette protein fjernes blodsukker (glukose), salt (natrium) og vand fra din krop via urinen.

Anvendelse
Forxiga anvendes til behandling af:

- **Type 2-diabetes**
  - hos voksne og børn i alderen 10 år og derover.
  - hvis din type 2-diabetes ikke kan kontrolleres med diæt og motion.
  - Forxiga kan tages alene eller sammen med anden medicin til behandling af diabetes.
  - Det er vigtigt, at du fortsætter med at følge de råd om kost og motion, som din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet har givet dig.

- **Hjertesvigt**
  - hos voksne (18 år og derover) , når hjertet ikke pumper blodet så godt som det burde.

- **Kronisk nyresygdom**
  - hos voksne med nedsat nyrefunktion.

Hvad er type 2-diabetes, og hvordan hjælper Forxiga?
- Type 2-diabetes er den type diabetes, hvor din krop ikke producerer nok insulin, eller kroppen ikke kan udnytte det insulin, som den producerer, godt nok. Det fører til forhøjet blodsukker. Dette kan føre til alvorlige problemer som hjerte- eller nyresygdom, blindhed og dårlig blodcirkulation i dine arme og ben.
- Forxiga virker ved at fjerne det overskydende sukker fra kroppen. Det kan også hjælpe med at forebygge hjertesygdom.

Hvad er hjertesvigt, og hvordan hjælper Forxiga?

- Denne type hjertesvigt opstår, når hjertet ikke pumper blod til lungerne og resten af kroppen så godt som det burde. Dette kan føre til alvorlige medicinske problemer og behov for hospitalsbehandling.
- De mest almindelige symptomer på hjertesvigt er åndenød, en følelse af at være træt eller meget træt hele tiden og hævelse af anklerne.
- Forxiga beskytter dit hjerte mod at få det værre og forbedrer dine symptomer. Det kan mindske behovet for at komme på hospitalet og kan hjælpe nogle patienter med at leve længere.

Hvad er kronisk nyresygdom, og hvordan hjælper Forxiga?

- Når du har kronisk nyresygdom, kan dine nyrer gradvist miste funktionen. Dette betyder, at de ikke vil være i stand til at rense og filtrere dit blod, som det ellers er meningen. Manglende nyrefunktion kan medføre alvorlige helbredsproblemer og behov for hospitalsbehandling.
- Forxiga hjælper med at beskytte dine nyrer mod at miste deres funktion. Det kan hjælpe nogle patienter til at leve længere.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Forxiga

Tag ikke Forxiga

- hvis du er allergisk over for dapagliflozin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler
Du skal straks kontakte læge eller nærmeste hospital

Diabetisk ketoacidose:

- Hvis du har diabetes og oplever kvalme, opkastning, mavesmerter, udtalt tørst, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, usædvanlig søvnighed eller træthed, dine ånde lugter sødligt, en sød eller metallisk smag i munden eller en forandret lugt af din urin eller sved, eller hurtigt vægttab.
- De ovennævnte symptomer kan være tegn på ”diabetisk ketoacidose” – en sjælden, men alvorlig, til tider livstruende komplikation, du kan få ved diabetes på grund af forhøjet niveau af ”ketonstoffer” i urinen eller blodet, som kan ses i laboratorieanalyser.
- Risikoen for at udvikle diabetisk ketoacidose kan være forøget ved længerevarende faste, overdreven alkoholindtagelse, dehydrering, pludselig nedsættelse af insulindosis eller øget behov for insulin på grund af større operationer eller alvorlig sygdom.
- Når du behandles med Forxiga, kan diabetisk ketoacidose forekomme, selvom dit blodsukkerniveau er normalt.

Hvis du har mistanke om, at du har diabetisk ketoacidose, skal du straks kontakte en læge eller nærmeste hospital og tag ikke denne medicin.

Nekrotiserende fasciitis i mellemkødet:

- Kontakt øjeblikkeligt lægen, hvis du oplever en kombination af smerter, ømhed, rødme eller hævelse af kønsdelene eller i området mellem kønsdelene og anus med feber eller generel utilpashed. Disse symptomer kan være et tegn på en sjælden, men alvorlig og muligvis livstruende infektion (såkaldt nekrotiserende fasciitis i mellemkødet eller Fourniers gangræn), der ødelægger vævet under huden. Fourniers gangræn skal behandles øjeblikkeligt.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Forxiga

- Hvis du har "type 1-diabetes" – den type, der normalt starter, når du er ung, og din krop ikke producerer noget insulin. Forxiga må ikke anvendes til at behandle denne sygdom.
- Hvis du har diabetes og et nyreproblem – din læge vil måske bede dig om at tage nogle andre eller et andet lægemiddel for at kontrollere dit blodsukker.
- Hvis du har et leverproblem – din læge vil måske give dig en lavere startdosis.
- Hvis du tager medicin, der skal sænke dit blodtryk (anti-hypertensiva) og har en sygehistorie

med for lavt blodtryk (hypotension). Der gives yderligere oplysninger under ”Brug af anden medicin sammen med Forxiga”.

- Hvis du har meget høje niveauer af sukker i blodet, som kan gøre dig dehydreret (få dig til at tabe for meget kropsvæske). Mulige tegn på dehydrering er anført i punkt 4. Kontakt lægen, før du tager Forxiga, hvis du får et af disse symptomer.
- Hvis du har eller senere får kvalme, opkastning eller feber, eller hvis du ikke er i stand til at spise eller drikke. I så fald kan du komme i væskeunderskud (blive dehydreret). For at forebygge dehydrering vil din læge måske opfordre dig til at stoppe med Forxiga, indtil du får det bedre.
- Hvis du ofte får urinvejsinfektioner.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), så tal med din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du begynder at tage Forxiga.

Diabetes og fodpleje
Hvis du har diabetes, er det vigtigt, at du får kontrolleret dine fødder regelmæssigt og overholder den rådgivning om fodpleje, som du får af din læge eller sygeplejerske.

Glukose i urinen
På grund af Forxigas virkemåde vil urinprøver vise, at du har sukker (glukose) i urinen, mens du tager denne medicin.

Børn og unge
Forxiga kan bruges til børn i alderen 10 år og derover til behandling af type 2-diabetes. Der er ingen data tilgængelige hos børn under 10 år.

Forxiga frarådes til børn og unge under 18 år til behandling af hjertesvigt eller til behandling af kronisk nyresygdom, da det ikke er blevet undersøgt hos disse patienter.

Brug af anden medicin sammen med Forxiga
Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.
Fortæl det altid til lægen:

- Hvis du tager vanddrivende medicin (diuretika).
- Hvis du tager anden medicin, som sænker sukkerindholdet i blodet, som f.eks. insulin eller en medicin med "sulfonylurinstof". Din læge kan ønske at nedsætte dosen af disse andre lægemidler for at undgå at du får for lavt blodsukker (hypoglykæmi).
- Hvis du tager lithium, fordi Forxiga kan sænke niveauet af lithium i dit blod.

Graviditet og amning
Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Hold op med at tage dette lægemiddel, hvis du bliver gravid, da det ikke bør tages i de sidste seks måneder af graviditeten. Tal med din læge om den bedste måde at kontrollere dit blodsukker på, mens du er gravid.

Tal med din læge, før du tager dette lægemiddel, hvis du ammer eller ønsker at amme. Du må ikke tage Forxiga, hvis du ammer. Det vides ikke, om dette lægemiddel går over i modermælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Forxiga påvirker ikke eller kun i mindre grad evnen til at færdes sikkert i trafikken og betjene maskiner.

Hvis du tager dette lægemiddel sammen med visse andre lægemidler såsom sulfonylurinstoffer eller insulin, kan dit blodsukker blive for lavt (hypoglykæmi), hvilket kan give symptomer såsom rysten, svedudbrug eller synspåvirkning og kan påvirke din evne til at færdes sikkert i trafikken og betjene maskiner.

Lad være med at køre bil og arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du bliver svimmel, når du tager Forxiga.

Forxiga indeholder laktose
Forxiga indeholder laktose (mælkesukker). Kontakt din læge, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerstoffer.

3. Sådan skal du tage Forxiga

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal du tage
- Den anbefalede dosis er én 10 mg tablet hver dag.
- Din læge kan starte din behandling med en 5 mg dosis, hvis du har en leversygdom.
- Din læge vil ordinere den styrke, der passer til dig.

Sådan tages denne medicin
- Slug tabletten hel med et halvt glas vand.
- Du kan tage tabletten med eller uden mad.
- Tabletten kan indtages når som helst på dagen. Du bør dog forsøge at tage den på samme tidspunkt hver dag. Dette vil hjælpe dig til at huske at tage den.

Din læge kan ordinere Forxiga sammen med anden medicin. Husk at tage denne anden medicin, som din læge har fortalt dig. Det vil hjælpe med at opnå de bedste resultater for dit helbred.

Kost og motion kan hjælpe din krop med at bruge blodsukkeret bedre. Hvis du har diabetes er det vigtigt at forblive på et diæt- og træningsprogram, som lægen anbefaler, mens du tager Forxiga.

Hvis du har taget for meget Forxiga
Hvis du har taget flere Forxiga tabletter, end du skulle, skal du straks tale med lægen eller tage på hospitalet. Medbring medicinens emballage.

Hvis du har glemt at tage Forxiga
Hvis du har glemt at tage en tablet, skal du gøre som beskrevet nedenfor (afhængigt af hvor længe, der er til næste dosis):
- Hvis der er 12 timer eller mere til din næste dosis: Tag en dosis Forxiga, så snart du kommer i tanke om det. Tag derpå den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Hvis der er mindre end 12 timer til den næste dosis: Spring den glemte tablet over. Tag derpå den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis Forxiga som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Forxiga
Hold ikke op med at tage Forxiga uden først at tale med din læge. Hvis du har diabetes, kan dit blodsukker stige, hvis du ikke tager din medicin.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks en læge eller nærmeste skadestue, hvis du får nogen af følgende bivirkninger:

- **angioødem,** meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)
  Nedenstående symptomer er tegnene på angioødem:
  - hævelse af ansigt, tunge eller hals
  - synkebesvær
  - nældefeber og åndedrætsbesvær.

- **diabetisk ketoacidose**, dette er sjældent hos patienter med type 2-diabetes (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)
  Nedenstående symptomer er tegnene på diabetisk ketoacidose (se også punkt 2. Advarsler og forsigtighedsregler):
  - forhøjet niveau af "ketonstoffer" i urinen eller blodet
  - kvalme eller opkastning
  - mavesmerter
  - udtalt tørst
  - hurtig og dyb vejrtrækning
  - forvirring
  - usædvanlig søvnighed eller træthed
  - dine ånde lugter sødligt, en sød eller metallisk smag i munden eller en forandret lugt af din urin eller sved
  - hurtigt vægttab.

Dette kan forekomme uanset niveauet af blodsukker. Lægen kan beslutte at stoppe behandlingen med Forxiga midlertidigt eller permanent.

- **nekrotiserende fasciitis i mellemkødet** (Fourniers gangræn), en alvorlig bløddelsinfektion i kønsdelene eller området mellem kønsdelene og anus, forekommer meget sjældent.

Stop med at tage Forxiga og opsøg hurtigst muligt en læge, hvis du får nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

- **urinvejsinfektion** – en almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
  Følgende er tegn på en alvorlig urinvejsinfektion:
  - feber og/eller kulderystelser
  - brændende fornemmelse ved vandladning
  - smerter i ryggen eller siden.

Hvis du ser blod i urinen, skal du straks fortælle det til din læge; dette forekommer dog sjældent.

Kontakt snarest muligt din læge, hvis du får en af følgende bivirkninger:

- **lavt blodsukker** (hypoglykæmi) er meget almindeligt (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer) hos diabetespatienter, når Forxiga tages sammen med et sulfonylurinstof eller insulin.
  Følgende er tegn på lavt blodsukker:
  - rysten, svedtendens, stærk angstfølelse, hurtig hjerterytme (puls)
  - sultfornemmelse, hovedpine, synsforstyrrelser
  - humørsvingninger eller forvirring.

Din læge vil fortælle dig, hvordan du skal behandle for lavt blodsukker, og hvad du skal gøre, hvis du får nogen af ovenstående tegn.

Andre bivirkninger, når du tager Forxiga:
Almindelige
- svampeinfektion (trøske) på penis eller i skeden (tegn på dette kan være irritation, kløe, usædvanlig udflåd eller lugt)
- rygsmerter
- vandladning af større mængder urin end sædvanligt og hyppigere vandladningstrang
- ændringer i mængden af kolesterol eller fedtstoffer i blodet (påvist i blodprøver)

- øgning af antal røde blodlegemer i blodet (påvist i blodprøver)
- nedsat kreatininclearance (påvist i prøver) i starten af behandlingen
- svimmelhed
- udslæt

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
- tab af for meget væske fra din krop (dehydrering; tegnene kan omfatte meget tør eller klæbrig mund, at lade lidt eller ingen urin eller hurtig hjerterytme)
- tørst
- forstoppelse
- opvågnen om natten for at lade vandet
- mundtørhed
- vægttab
- forhøjet kreatinin (viser sig ved laboratorieblodprøver) i starten af behandlingen
- forhøjet urea (viser sig ved laboratorieblodprøver)

Meget sjældne
- betændelse i nyrerne (tubulointerstitiel nefritis)

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Forxiga efter den udløbsdato ("EXP"), der står på blisterkort og pakning. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Forxiga indeholder
- Aktivt stof: dapagliflozin.
  Hver Forxiga 5 mg filmovertrukket tablet (tablet) indeholder dapagliflozinpropanediolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin.
  Hver Forxiga 10 mg filmovertrukket tablet (tablet) indeholder dapagliflozinpropanediolmonohydrat svarende til 10 mg dapagliflozin.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - tabletkerne: mikrokrystallinsk cellulose (E460i), laktose (se punkt 2. "Forxiga indeholder laktose"), crospovidon (E1202), siliciumdioxid (E551), magnesiumstearat (E470b).
  - filmovertræk: polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), macrogol 3350 (E1521), talkum (E553b), gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser
Forxiga 5 mg filmovertrukne tabletter er gule og runde med en diameter på 0,7 cm. Der står "5" på den

ene side og "1427" på den anden side.
Forxiga 10 mg filmovertrukne tabletter er gule og diamantformede og måler ca. 1,1 x 0,8 cm diagonalt. Der står "10" på den ene side og "1428" på den anden side.

Forxiga 5 mg tabletter fås som blisterkort af aluminium i pakninger med 14, 28 eller 98 filmvertrukne tabletter i ikke-perforerede kalender-blisterkort og 30x1 eller 90x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosis-blisterkort.
Forxiga 10 mg tabletter fås som blisterkort af aluminium i pakninger med 14, 28 eller 98 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede kalender-blisterkort og 10x1, 30x1 eller 90x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosis-blisterkort.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Storbritannien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Forxiga, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: http://www.ema.europa.eu.