

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Forxiga 5 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 5 mg af dapagliflozini.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 5 mg tafla inniheldur 25 mg af vatnsfríum laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Gular, tvíkúptar, 0,7 cm í þvermál, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur með „5“ ígreipt í aðra hliðina og „1427“ ígreipt í hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sykursýki af tegund 2

Forxiga er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum með ófullnægjandi stjórn á sykursýki af tegund 2 til viðbótar við sérstakt mataræði og hreyfingu

- sem einlyfjameðferð þegar notkun metformíns er ekki talin henta vegna óþols.
- til viðbótar við önnur lyf til meðferðar á sykursýki af tegund 2.

Fyrir niðurstöður rannsókna með tilliti til samsettra meðferða, áhrifa á blóðsykursstjórn, aukaverkanir á hjarta og æðakerfi, og rannsóknabýði, sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1.

Sykursýki af tegund 1

Forxiga er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum með ófullnægjandi stjórn á sykursýki af tegund 1 til viðbótar við insúlín hjá sjúklingum með líkamsþyngdarstuðul $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, þegar fullnægjandi blóðsykursstjórn er ekki náð með insúlíni eingöngu þrátt fyrir ákjósanlegustu insúlínmeðferð.

Hjartabilun

Forxiga er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum við langvarandi hjartabilun með einkennum og skertu útfallsbroti.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Sykursýki af tegund 2

Ráðlagður skammtur er 10 mg af dapagliflozini einu sinni á sólarhring.

Þegar dapagliflozin er notað samhliða insúlíni eða lyfjum sem örva insúlínseytingu, eins og súlfónýlúrealyfi, skal íhuga að minnka skammt insúlíns eða lyfs sem örvar insúlínseytingu til að minnka líkur á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Sykursýki af tegund 1

Sérfræðingar í sykursýki af tegund 1 eiga að hefja meðferð með Forxiga og hafa eftirlit með henni.

Ráðlagður skammtur er 5 mg einu sinni á dag.

Dapagliflozin má eingöngu gefa sem viðbót við insúlín.

Áður en meðferð með dapagliflozini er hafin

- Meta á áhættuþætti ketónblóðsýringar af völdum sykursýki (sjá kafla 4.4).
- Tryggja á að ketóngildi séu eðlileg. Við hækkuð ketóngildi (beta-hýdroxýbútýrat í blóði mælist hærra en 0,6 mmól/l eða ketónar í þvagi einn plús (+)) á ekki að hefja meðferð með dapagliflozini fyrr en ketóngildi eru orðin eðlileg (sjá kafla 4.4).
- Ganga á úr skugga um að sjúklingur sé fær um að fylgjast með ketóngildum.
- Mælt er með að sjúklingar mæli nokkrum sinnum grunnveldi ketóna í eina eða tvær vikur áður en meðferð með dapagliflozini er hafin, og sjúklingar eiga að læra að þekkja hvernig hegðun þeirra og aðstæður hafa áhrif á ketóngildi.
- Upplýsa á sjúklinga á sérstökum fræðslufundi um hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki, hvernig megi þekkja áhættuþætti ketónblóðsýringar af völdum sykursýki, um teikn og einkenni og hvernig og hvenær eigi að fylgjast með ketóngildum og aðgerðir sem á að grípa til við hækkuð ketóngildi (sjá kafla 4.4).
- Mælt er með að leiðréttingu blóðrúmmálsskerðingar áður en meðferð með dapagliflozini er hafin hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Til þess að koma í veg fyrir blóðsykursfall við fyrsta skammt dapagliflozins á að íhuga að minnka hleðsluskammt fyrsta máltíðarinsúlíns um 20%. Seinni hleðsluskammta á að stilla einstaklingsbundið í samræmi við gildi glúkósa í blóði. Ekki er mælt með að draga úr grunninsúlíni þegar meðferð með dapagliflozini er hafin. Síðan á að stilla grunninsúlín í samræmi við gildi glúkósa í blóði. Ef nauðsynlegt er að minnka insúlínskammtinn á að gæta varúðar til að koma í veg fyrir ketósu og ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Eftirlit með ketónum meðan á meðferð stendur

Fyrstu eina til tvær vikur dapagliflozinmeðferðar á að fylgjast reglulega með ketónum, síðan á eftirlit með gildi ketóna að vera einstaklingsbundið, í samræmi við lífsmáta og/eða áhættuþætti sjúklings (sjá kafla 4.4).

Upplýsa á sjúklinga um þær aðgerðir sem á að grípa til við hækkuð gildi ketóna. Ráðlagðar aðgerðir koma fram í töflu 1. Ketóngildi á frekar að mæla í blóði en í þvagi.

Tafla 1

Klínískt ástand	Ketónar í blóði (beta-hýdroxýbútýrat)	Ketónar í þvagi	Aðgerðir
Ketónar í blóði	0,6-1,5 mmól/l	Í snefilmagni eða lítið +	Sjúklingurinn getur þurft að nota viðbótarinsúlín og drekka vatn. Sjúklingurinn á að mæla glúkósa

			<p>í blóði og íhuga töku aukakolvetna ef glúkósagildi er eðlilegt eða lágt.</p> <p>Ketóngildi á að mæla aftur eftir tvær klst.</p> <p>Sjúklingurinn á tafarlaust að leita lækniástoðar og hætta töku dapagliflozins ef gildin eru viðvarandi og einkenni til staðar.</p>
Ketónblóðsýring af völdum sykursýki yfirvofandi	> 1,5-3,0 mmól/l	Í meðallagi ++	<p>Sjúklingurinn á tafarlaust að leita lækniástoðar og hætta töku dapagliflozins.</p> <p>Sjúklingurinn getur þurft að nota viðbótarinsúlín og drekka vatn. Sjúklingurinn á að mæla glúkósa í blóði og íhuga töku viðbótarkolvetna ef glúkósagildi er eðlilegt eða lágt.</p> <p>Ketóngildi á að mæla aftur eftir tvær klst.</p>
Sennilega ketónblóðsýring af völdum sykursýki	> 3,0 mmól/l	Mikið til mjög mikið +++ / ++++	<p>Sjúklingurinn á að fara á bráðamóttöku án tafar og hætta töku dapagliflozins.</p> <p>Sjúklingurinn getur þurft að nota viðbótarinsúlín og drekka vatn. Sjúklingurinn á að mæla glúkósa í blóði og íhuga töku aukakolvetna ef glúkósagildi er eðlilegt eða lágt.</p>

Hjartabilun

Ráðlagður skammtur er 10 mg af dapagliflozini einu sinni á sólarhring.

Í DAPA-HF rannsókninni var dapagliflozin gefið samhliða öðrum meðferðum við hjartabilun (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Meðferð við sykursýki hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Þar sem blóðsykursverkun er háð nýrnastarfsemi skal ekki hefja meðferð með Forxiga til að bæta blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með gauksúinarhraða [GRF] < 60 ml/mín. og stöðva skal meðferð ef GFR er viðvarandi undir 45 ml/mín. (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Ekki er þörf á skammtaaðlögun byggð á nýrnastarfsemi.

Meðferð við hjartabilun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun byggð á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Takmörkuð reynsla er af dapagliflozini sem meðferð við hjartabilun hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín.).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi er ráðlagður upphafsskammtur 5 mg. Ef hann þolist vel, má stækka skammtinn í 10 mg ef ábending leyfir (sjá kafla 4.1 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir 10 mg, 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með sykursýki af tegund 1

Forxiga 10 mg er ekki ráðlagt sem meðferð við hjartabilun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 (sjá kafla 4.4).

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er ráðlögð aðlögun skammta á grundvelli aldurs.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun dapagliflozins hjá börnum á aldrinum 0 til <18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Forxiga má taka inn einu sinni á sólarhring, með eða án fæðu, hvenær dagsins sem er. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert nýrnastarfsemi

Meðferð við sykursýki

Verkun dapagliflozins á blóðsykur er háð nýrnastarfsemi, og verkun er minni hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og er líklega engin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2). Hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín.), komu fram aukaverkanir sem voru hækkun kreatíníns, fosförs, kalkkirtlahormóns og lágbrystingur hjá herra hlutfalli þeirra sem fengu dapagliflozin samanborið við lyfleysu.

Til að bæta blóðsykursstjórn í meðferð við sykursýki skal ekki hefja meðferð með Forxiga hjá sjúklingum með GRF < 60 ml/mín. og stöðva skal meðferð ef GFR er viðvarandi undir 45 ml/mín. Forxiga hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín.) eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Ráðlagt er að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi samkvæmt eftirfarandi:

- Áður en meðferð með dapagliflozini hefst og að minnsta kosti árlega eftir það (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Áður en samhliða meðferð með lyfjum, sem geta skert nýrnastarfsemi, hefst og reglulega eftir það.
- Að minnsta kosti 2 til 4 sinnum á ári ef GFR < 60 ml/mín.

Meðferð við hjartabilun

Takmörkuð reynsla er af dapagliflozini sem meðferð við hjartabilun hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín.).

Hjá sjúklingum sem fá dapagliflozin bæði við hjartabilun og sykursýki af tegund 2 skal íhuga viðbótarblóðsykurslækkandi meðferð ef GFR fer ítrekað undir 45 ml/mín.

Skert lifrarstarfsemi

Takmörkuð reynsla er af notkun í klínískum rannsóknum, hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Útsetning fyrir dapagliflozini eykst hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Notkun hjá sjúklingum í hættu á blóðrúmmálsskerðingu og/eða lágbrýstingi

Í klínískum rannsóknum kom fram að vegna verkunar sinnar, eykur dapagliflozin þvagræsinguna sem getur valdið vægri blóðþrýstingslækkun (sjá kafla 5.1). Þetta getur verið greinilegra hjá sjúklingum með mjög háa blóðsykursþéttni.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum þar sem lækkun blóðþrýstings af völdum dapagliflozins getur verið varhugaverð, eins og hjá sjúklingum sem taka blóðþrýstingslækkandi lyf með sögu um lágbrýsting eða hjá öldruðum sjúklingum.

Ef upp koma tilfallandi sjúkdómar sem geta leitt til blóðrúmmálsskerðingar (t.d. sjúkdómur í meltingarfærum) er ráðlagt að hafa náð eftirlit með vökvajafnvægi (t.d. líkamsskoðun, blóðþrýstingsmælingar, blóðpróf þ.m.t. blóðkornaskil og eftirlit með blóðsöltum). Ráðlagt er að gera tímabundið hlé á dapagliflozini meðferð hjá sjúklingum sem verða fyrir blóðrúmmálsskerðingu, þar til vökvajafnvægi hefur náðst (sjá kafla 4.8).

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

Gæta á varúðar við notkun SGLT2-hemla (sodium glucose co-transporter-2) hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki. Sjúklingar sem geta verið í aukinni hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki eru sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 1, sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lágt gildi C-peptíða eða ónæmistengda sykursýki hjá fullorðnum (LADA) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóma sem leiða til takmarkaðrar fæðuinntöku eða verulegrar vökvapurrdar, sjúklingar þar sem insúlínskammtar hafa verið minnkaðir og sjúklingar með aukna insúlínþörf vegna bráðra veikinda, skurðaðgerðar eða áfengismisnotkunar.

Hafa verður í huga hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki ef ósértæk einkenni koma fram, svo sem ógleði, uppköst, lystarleysi, kviðverkir, mikill þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óvanaleg þreyta eða syfja. Tatarlaust skal meta sjúklinga með tilliti til ketónblóðsýringar ef þeir fá þessi einkenni, óháð blóðsykursgildum.

Áður en meðferð með dapagliflozini er hafin skal fara yfir þætti í sjúkrasögu sjúklings sem gætu aukið hættu á ketónblóðsýringu.

Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem leggjast inn á sjúkrahús vegna stórra aðgerða eða skyndilegra alvarlegra veikinda. Ráðlagt er að fylgjast með ketóngildum hjá þessum sjúklingum. Ketóngildi á frekar að mæla í blóði en í þvagi. Hefja má meðferð með dapagliflozini aftur þegar ketóngildi eru eðlileg og ástand sjúklings er orðið stöðugt.

Sykursýki af tegund 2

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum ketónblóðsýringar af völdum sykursýki, þ.á m. lífshættulegum og banvænum tilvikum, hjá sjúklingum á meðferð með SGLT2-hemlum, m.a. dapagliflozini. Í nokkrum tilvikum hefur birtingarmynd ástandsins verið ódæmigerð með aðeins meðalmikilli hækkun blóðsykursgilda, undir 14 mmól/l (250 mg/dl).

Hætta skal tafarlaust meðferð með dapagliflozini hjá sjúklingum með grun um eða greiningu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Ekki er ráðlagt að hefja aftur meðferð með SGLT2-hemli hjá sjúklingum sem áður hafa fengið ketónblóðsýringu af völdum sykursýki á meðan þeir voru á meðferð með SGLT2-hemli, nema annar skýr orsakapáttur hafi verið greindur og hann lagfærður.

Sykursýki af tegund 1

Dapagliflozin hefur ekki verið rannsakað sem meðferð við hjartabilun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Ekki er ráðlagt að meðhöndla þessa sjúklinga með dapagliflozin 10 mg.

Í rannsóknum á sykursýki af tegund 1 með dapagliflozini voru fleiri tilvik ketónblóðsýringar af völdum sykursýki samanborið við hjá lyfleysuhóp (sjá kafla 4.8).

Áður en meðferð með dapagliflozini er hafin

Áður en meðferð er hafin á að meta sjúklinga með tilliti til hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Ekki á að hefja meðferð með dapagliflozini hjá sjúklingum í aukinni hættu á ketónblóðsýringu t.d.:

- Sjúklingum með litla insúlínþörf.
- Sjúklingum sem eru ekki á ákjósanlegasta insúlínskammti eða sem hafa nýlega átt í vandræðum með meðferðarhæðni eða vegna endurtekinna mistaka við skömmtun insúlíns og sem eru ólíklegir til þess að viðhalda fullnægjandi insúlínskömmtum.
- Sjúklingum með aukna insúlínþörf vegna bráðs sjúkdóms eða skurðaðgerðar.
- Sjúklingum sem krefjast þess að vera á fæði sem er hitaeininga- eða kolvetnaskert eða á ketófæði eða þeir sem undirskammta insúlín í sífellu (t.d. til þess að viðhalda niðurbroti fitu).
- Sjúklingum með nýlega eða endurtekna sögu um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.
- Sjúklingum með hækkun ketóngildi (beta-hýdroxybútýrat gildi hærra en 0,6 mmól/l eða ketónar í þvagi einn plús (+)). Við hækkun ketóna (beta-hýdroxybútýrat í blóði er 0,6 mmól/l eða hærra) á ekki að hefja meðferð með dapagliflozini fyrr en gildi ketóna eru orðin eðlileg (sjá kafla 4.2).
- Sjúklingum sem eru ekki færir um eða geta ekki fylgst með ketóngildum.
- Sjúklingum sem neyta áfengis í óhófi eða sem nota ólögleg lyf.

Sjúklingar sem nota insúlín innrennslisdælu eru í aukinni hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki og eiga að hafa reynslu af notkun dælnnar, almennum úrræðum við bilanaleit þegar truflun verður á insúlínkjöf með dælnni (vandamál tengd stungustað, slangan stífluð, ílátíð tómt o.s.frv.) og notkun viðbótarinsúlíns með inndælingu með penna eða sprautu eftir þörfum ef dælan bilar. Sjúklingar eiga að íhuga að fylgjast með ketóngildum þremur til fjórum klst. eftir að skipt hefur verið um hluti í dælnni. Sjúklingar sem nota dælu eiga einnig að fylgjast með ketóngildum ef grunur er um truflun á insúlínkjöf, óháð glúkósagildi í blóði. Insúlíninndælingu á að gefa innan 2 klst. ef um er að ræða hátt gildi glúkósa/ketóna í blóði sem ekki finnst skýring á og gera á hlé á meðferð með dapagliflozini.

- Sjúklinga á að fræða um hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki og leggja áherslu á að ketónblóðsýring getur komið fram jafnvel þótt glúkósi í blóði sé undir 14 mmól/l (250 mg/dl).
- Upplýsa á sjúklinga um hvernig megi þekkja áhættuþætti sem geta aukið líkur á ketósu (þ.m.t. ketósu í svelti) og ketónblóðsýringu og hvernig megi þekkja teikn og einkenni ketónblóðsýringar.
- Dapagliflozin á eingöngu að gefa sjúklingum sem eru færir um að fylgjast með ketóngildum og hafa verið fræddir um hvenær sé hentugast að gera það.
- Dapagliflozin á eingöngu að gefa sjúklingum sem hafa aðgang að strimlum til að fylgjast með ketónum og sem hafa tafarlausan aðgang að lækni ef hækkun hefur orðið á ketónum í blóði eða þvagi.
- Sjúklinga á að fræða um hvaða ráðstafanir eigi að gera þegar grunur er um ketósu/ketónblóðsýringu og hvenær eigi að hætta meðferð með dapagliflozini (sjá kafla 4.2).
- Ketónblóðsýringu af völdum sykursýki á að meðhöndla á hefðbundinn hátt. Hugsanlega þarf að gefa kolvetni til viðbótar við vökva og viðbótarinsúlín með skjóta verkun (sjá töflu 1 í kafla 4.2).

Þegar grunur eða staðfesting liggur fyrir um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki á tafarlaust að stöðva meðferð með dapagliflozini.

Ekki er ráðlagt að hefja aftur meðferð með SGLT2-hemli hjá sjúklingum sem áður hafa fengið ketónblóðsýringu af völdum sykursýki á meðan þeir voru á meðferð með SGLT2-hemli, nema annar skýr orsakabáttur hafi verið greindur og hann lagfærður.

Meðan á meðferð með dapagliflozini stendur

- Meðferð með insúlíni á stöðugt að stilla svo hún verð sem hagstæðust.
- Ef nauðsynlegt er að minnka insúlínskammta til þess að komast hjá blóðsykursfalli á að gæta varúðar til koma í veg fyrir ketósu og ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (sjá kafla 4.2).
- Ef insúlínþörf er greinilega minnkuð á að íhuga á hætta meðferð með dapagliflozini.

Eftirlit með ketónum

Ráðleggja á sjúklingum að mæla gildi ketóna (í þvagi eða blóði) við teikn eða einkenni ketónblóðsýringar. Ketóngildi á frekar að mæla í blóði en í þvagi. Fyrstu eina til tvær vikurnar á að fylgjast reglulega með ketónum, síðan á eftirlit með gildi ketóna að vera einstaklingsbundið í samræmi við lífsmáta og/eða áhættuþætti sjúklings (sjá kafla 4.2). Einnig á að athuga ketóngildi við aðstæður sem geta gert sjúkling móttækilegri eða aukið hættu á ketónblóðsýringu.

Sjúklinga á að upplýsa um hvaða aðgerða eigi að grípa til við hækkuð gildi ketóna. Ráðlagðar aðgerðir koma fram í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik drepmyndandi fellsbólgu í spöng (einnig kallað Fourniers drep) hjá sjúklingum af báðum kynjum sem taka SGLT2-hemla (sjá kafla 4.8). Þetta er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun sem getur verið lífshættuleg og þarfnast skurðaðgerðar og sýklalyfjameðferðar.

Sjúklingum skal ráðlagt að leita til læknis ef þeir finna fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða spangarsvæði (perineal area) ásamt hita eða lasleika. Hafa verður í huga að annaðhvort sýking í þvag- og kynfærum eða graftarkýli við spöng geta verið undanfari drepmyndandi fellsbólgu. Ef grunur vaknar um drepmyndandi fellsbólgu (Fourniers drep) á að hætta meðferð með Forxiga og hefja tafarlaust meðferð (þ.m.t. sýklalyfjameðferð og skurðaðgerð) við fellsbólgu.

Þvagfærasýkingar

Útskilnaður glúkósa með þvagi getur tengst aukinni hættu á þvagfærasýkingu. Þess vegna skal íhuga tímabundið hlé á dapagliflozin meðferð þegar verið er að meðhöndla nýraskjódubólgu eða þvaggraftarsótt (urosepsis).

Aldraðir (>65 ára)

Aldraðir sjúklingar geta verið í meiru hættu á blóðrúmmálsskerðingu og eru líklegri til að vera á meðferð með þvagræsilyfjum.

Meiri líkur eru á að aldraðir sjúklingar séu með skerta nýrnastarfsemi, og/eða séu á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem geta valdið breytingum á nýrnastarfsemi, eins og angíótensín breytiensíms (ACE)-hemlum eða angíótensín II viðtakablokkum. Sömu ráðleggingar varðandi nýrnastarfsemi eiga við um aldraða sjúklinga og alla sjúklinga (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Hjartabilun

Reynsla af notkun dapagliflozins hjá einstaklingum með hjartabilun af NYHA flokki IV er takmörkuð.

Aflimun neðri útlíms

Aukning á tilvikum aflimunar neðri útlíms (fyrst og fremst tá) hefur sést í langtíma klínískum rannsóknum á sykursýki af tegund 2 með SGLT2 hemlum. Ekki er hægt að draga ályktun um hvort þetta eru áhrif tengd öllum lyfjaflokknum. Mikilvægt er að veita sjúklingum með sykursýki ráðgjöf um reglubundna fyrirbyggjandi umhirðu fóta.

Þvagpróf

Vegna verkunar lyfsins eru próf fyrir glúkósa í þvagi jákvæð hjá sjúklingum sem taka Forxiga.

Laktósi

Töflurnar innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamilliverkanir

Þvagræsilyf

Dapagliflozin getur aukið þvagræsiáhrif thiazíða og hávirknipvagræsilyfja og geta aukið hættu á vökvaskorti og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

Insúlín og lyf sem örva insúlínseytingu

Insúlín og lyf sem örva insúlínseytingu, eins og súlfónýlúrealyf, valda blóðsykursfalli. Til þess að draga úr hættu á blóðsykursfalli getur því þurft að nota minni skammta af insúlíni eða lyfi sem örvar insúlínseytingu, þegar það er notað samhliða dapagliflozini hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og með þekkta hættu á tíðri eða verulegri blóðsykurslækkun getur þurft að minnka insúlínskammtinn við upphaf meðferðar með dapagliflozini til að draga úr hættu á blóðsykursfalli. Ef nauðsynlegt er að minnka insúlínskammtinn á að gæta varúðar til að koma í veg fyrir ketósu og ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (sjá kafla 4.2).

Lyfjahvarfamilliverkanir

Umbrot dapagliflozins verða fyrst og fremst vegna glúkúróníðtengingar fyrir tilstilli UDP glúkúrónósýltransferasa 1A9 (UGT1A9).

Í *in vitro* rannsóknum hamlaði dapagliflozin ekki cytókróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, eða örvaði CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4. Þess vegna er ekki talið að dapagliflozin breyti úthreinsun lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma.

Áhrif annarra lyfja á dapagliflozin

Rannsóknir á milliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum, sem aðallega voru með stakskammtasniði, benda til þess að lyfjahvörf dapagliflozins breytist ekki við metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepiríð, voglibos, hýdróklóróthíazíð, bumetaníð, valsartan eða simvastatin.

Eftir samhliða gjöf dapagliflozins og rifampicins (örvi ýmissa virkra flutnings- og umbrotsensíma) sást 22% minnkun á altækri útsetningu (AUC) fyrir dapagliflozini, en án klínískt mikilvægra áhrifa á 24-klst. úthreinsun glúkósa með þvagi. Skammtaáðlögun er ekki ráðlögð. Ekki er búist við klínískum áhrifum, sem skipta máli, með öðrum örvum (t.d. karbamazepíni, fenýtóíni, fenóbarbitali).

Eftir samhliða gjöf dapagliflozins og mefenamicsýru (UGT1A9 hemill) sást 55% aukning á altækri útsetningu fyrir dapagliflozini, en engin klínískt mikilvæg áhrif á 24-klst. úthreinsun glúkósa með þvagi. Skammtaáðlögun er ekki ráðlögð.

Áhrif dapagliflozins á önnur lyf

Í rannsóknum á milliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum, sem aðallega voru með stakskammtasniði, breytti dapagliflozin ekki lyfjahvörfum metformins, pioglitazons, sitagliptins, glimepiríðs, hýdróklóróthíaziðs, bumetaníðs, valsartans, digoxins (P-gp hvarfefni) eða warfarins (S-warfarin, CYP2C9 hvarfefni), eða blóðsegaleyandi verkun warfarins samkvæmt INR mælingu. Samsett meðferð með stökum 20 mg skammti af dapagliflozini og simvastatini (CYP3A4 hvarfefni) leiddi til 19% aukningar á AUC simvastatins og 31% aukningar á AUC simvastatin sýru. Þessi aukning á útsetningu fyrir simvastatini og simvastatin sýru er ekki álitin hafa klíniska þýðingu.

Truflanir á mælingu á vatnsfríu 1,5-glúsítóli (1,5-anhydroglucitol (AG))

Ekki er mælt með að fylgjast með blóðsykursstjórn með mælingu á 1,5-AG vegna þess að mælingar á 1,5-AG eru óáreiðanlegar sem mælikvarði á blóðsykursstjórn hjá sjúklingum sem nota SGLT2 hemla. Mælt er með notkun annarra aðferða til að fylgjast með blóðsykursstjórn.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun dapagliflozins á meðgöngu. Rannsóknir á rottum hafa sýnt eiturverkun á þroska nýrna á tímabili sem svarar til annars og síðasta þriðjungs meðgöngu hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Því er ekki mælt með notkun dapagliflozins á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu.

Ef þungun er staðfest skal stöðva meðferð með dapagliflozini.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort dapagliflozin og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturverkun hjá dýrum sýna að dapagliflozin/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólki og jafnframt lyfjafræðileg áhrif á afkvæmi á spena (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Dapagliflozin á ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Áhrif dapagliflozins á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð. Hjá karl- og kvenkyns rottum hafði dapagliflozin engin áhrif á frjósemi í þeim skömmtum sem voru prófaðir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Forxiga hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vara skal sjúklinga við hættu á blóðsykursfalli þegar dapagliflozin er notað í samsettri meðferð með sulfónýlúrealyfi eða insúlíni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Sykursýki af tegund 2

Í klínískum rannsóknum á sykursýki af tegund 2 hafa yfir 15.000 sjúklingar fengið meðferð með dapagliflozini.

Frummat á öryggi og þoli var gert í fyrirfram skilgreindri heildargreiningu á 13 skammtíma (allt að 24 vikur) samanburðarrannsóknum með lyfleysu með 2.360 einstaklingum sem fengu meðferð með dapagliflozini 10 mg og 2.295 fengu lyfleysu.

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (DECLARE rannsókn, sjá kafla 5.1) fengu 8.574 sjúklingar dapagliflozin 10 mg og 8.569 fengu lyfleysu þar sem miðgildistími útsetningar var 48 mánuðir. Alls var útsetning fyrir dapagliflozini 30.623 sjúklingaár.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í öllum klínísku rannsóknum voru sýkingar í kynfærum.

Sykursýki af tegund 1

Í tveimur samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 1 fengu 548 meðferð með dapagliflozin 5 mg ásamt stillanlegu insúlíni og 532 fengu lyfleysu ásamt stillanlegu insúlíni.

Öryggi dapagliflozins hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 1 var svipað og þekkt öryggi dapagliflozins hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2. Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 var algennt að greint væri frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki. Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ og kafla 4.4.

Hjartabilun

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar hjá sjúklingum með hjartabilun með skertu útfallsbroti (DAPA-HF rannsókn) fengu 2.368 sjúklingar dapagliflozin 10 mg og 2.368 fengu lyfleysu þar sem miðgildistími útsetningar var 18 mánuðir. Í sjúklingaþýðinu voru sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og án sykursýki, og sjúklingar með eGFR ≥ 30 ml/mín./1,73 m².

Heildaröryggi dapagliflozins hjá einstaklingum með hjartabilun var í samræmi við þekkt öryggi dapagliflozins.

Tafla með aukaverkunum

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og við eftirlit eftir markaðssetningu hafa eftirfarandi aukaverkanir komið fram. Engar þeirra reyndust skammtaháðar. Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér fyrir neðan eru flokkaðar eftir tíðni og líffærakerfum. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 2. Aukaverkanir í klínískum samanburðarrannsóknum^a með lyfleysu og eftir markaðssetningu

Líffærakerfi	Mjög algengar*	Algengar*	Sjaldgæfar**	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>		Skapa- og leggangabólga, húfubólga (balanitis), og tengdar sýkingar í kynfærum ^{*,b,c} Þvagfærasýking ^{*,b,d}	Sveppasýking**		Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep) ^{b, i}

<i>Efnaskipti og næring</i>	Blóðsykursf all (við notkun samhliða súlfónýlúreal yfi eða insúlíni) ^b	Ketónblóðsýring af völdum sykursýki (þegar notað við sykursýki af tegund 1) ^{b,i,k}	Blóðrúmmálsskerðing ^{b,c} Þorsti ^{**}	Ketónblóðsýring af völdum sykursýki (þegar notað við sykursýki af tegund 2) ^{b,i,l}	
<i>Taugakerfi</i>		Sundl			
<i>Meltingarfæri</i>			Hægðatregða ^{**} Munnþurrkur ^{**}		
<i>Húð og undirhúð</i>		Útbrot ^l			Ofnæmisjúgur
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>		Bakverkur [*]			
<i>Nýru og þvaggfæri</i>		Þvaglátstregða Ofsamiga ^{*,f}	Næturmiga ^{**}		
<i>Æxlunarferi og brjóst</i>			Kláði í sköpum og leggöngum ^{**} Kláði í kynfærum ^{**}		
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>		Hækkun blóðkornaskila ^g Minnkuð kreatínin-úthreinsun við upphafsmeðferð ^b Blóðfituröskun ^h	Aukning á kreatíníni í blóði við upphafsmeðferð ^{**b} Aukning þvagefnis í blóði ^{**} Þyngdartap ^{**}		

^aTaflan sýnir upplýsingar varðandi allt að 24 vikna meðferð (skammtíma) burstséð frá neyðarmeðferð til að leiðrétta blóðsykur.

^bSjá viðeigandi undirkafla varðandi nánari upplýsingar.

^cSkapa- og leggangaþólga, húfubólga (balanitis), og tengdar sýkingar í kynfærum, eiga t.d. við um fyrirfram skilgreindu hugtök: sveppasýking í sköpum og kynfærum, sýking í leggöngum, húfubólga, sveppasýking í kynfærum, hvítsveppasýking í sköpum og leggöngum, skapa- og leggangaþólga, hvítsveppasýking í húfu, hvítsveppasýking í kynfærum, sýking í kynfærum, sýking í kynfærum karla, reðursýking, skapaþólga, skapaþólga vegna bakteríusýkingar, graftarkýli á sköpum.

^dÞvaggfærasýking felur í sér eftirfarandi hugtök, raðað eftir tíðni: þvaggfærasýking, blöðrubólga, þvaggfærasýking af völdum kóligerla, þvagg- og kynfærasýking, nýra- og skjóðubólga, blöðruþríhrnubólga, þvaggarsbólga, nýmasýking og blöðruhálskirtilsbólga.

^eBlóðrúmmálsskerðing felur t.d. í sér fyrirfram skilgreindu hugtök: vökvaskortur, blóðmagnsskortur, lágþrýstingur.

^fOfsamiga felur í sér hugtök: óeðlilega tíð þvaglát, ofmiga, aukinn þvagútskilnaður.

^gMeðalbreytingar frá grunnildi á blóðkornaskilum voru 2,30% fyrir dapagliflozin 10 mg á móti -0,33% fyrir lyfleysu.

Tilkynnt var um blóðkornaskilagildi > 55% hjá 1,3% þátttakenda sem fengu dapagliflozin 10 mg á móti 0,4% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

^hMeðalbreyting á prósentugildi frá grunnildi fyrir dapagliflozin 10 mg á móti lyfleysu, talið í sömu röð, var:

heildarkólesteról 2,5% á móti 0,0%; HDL kólesteról 6,0% á móti 2,7%; LDL kólesteról 2,9% á móti -1,0%; þriglýseríð -2,7% á móti -0,7%.

ⁱSjá kafla 4.4

^jAukaverkunin kom fram við eftirlit eftir markaðssetningu. Útbrot fela í sér eftirfarandi hugtök, talin upp eftir tíðni í klínískum rannsóknum: útbrot, útbreidd útbrot, útbrot með kláða, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, útbrot með graftarbólum, blöðruútbrot og roðaútbrot. Í klínískum rannsóknum með virkum samunburði og lyfleysu (dapagliflozin, N=5.936, allur viðmiðunarhópur, N=3.403), var tíðni útbrot fyrir dapagliflozin (1,4%) og allan viðmiðunarhóp (1,4%) svipuð.

^kTíðni aukaverkunar var fengin frá öllum sem tóku þátt í 2 samunburðarrannsóknum með lyfleysu hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 1.

^lGreint frá í rannsókn á áhrifum á hjarta og æðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (DECLARE). Tíðnin er byggð á árshlutfalli.

*Tilkynnt hjá $\geq 2\%$ þátttakenda og $\geq 1\%$ fleirum og a.m.k. 3 fleiri þátttakendum sem fengu dapagliflozin 10 mg samunborið við lyfleysu.

**Tilkynnt af rannsakanda sem hugsanlega tengt, líklega tengt eða tengt rannsóknarmeðferð og tilkynnt hjá $\geq 0,2\%$ þátttakenda og $\geq 0,1\%$ fleirum og að minnsta kosti 3 fleiri þátttakendum sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini 10 mg samunborið við lyfleysu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Skapa- og leggangabólga, húfubólga og tengdar sýkingar í kynfærum

Í sameinuðum öryggisupplýsingum úr rannsóknunum 13 var greint frá skapa- og leggangabólgu, húfubólgu og tengdum sýkingum í kynfærum hjá 5,5% og 0,6% þátttakenda sem fengu dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð. Flestar sýkingarnar voru vægar til miðlungsslæmar og þátttakendur svöruðu hefðbundinni upphafsmeðferð og þær leiddu mjög sjaldan til stöðvunar dapagliflozinmeðferðar. Þessar sýkingar voru algengari hjá konum (8,4% fyrir dapagliflozin og 1,2% fyrir lyfleysu), og þátttakendur með fyrri sögu voru líklegri til að fá endurtekna sýkingu.

Í DECLARE rannsókninni var fjöldi sjúklinga með alvarlegu aukaverkanirnar sýkingar á kynfærum lítill og jafnt skipt á milli hópa: 2 sjúklingar í dapagliflozinhópnum og 2 í lyfleysuhópnum.

Í DAPA-HF rannsókninni greindi enginn sjúklingur frá alvarlegu aukaverkununum sýkingar í kynfærum í dapagliflozinhópnum og einn í lyfleysuhópnum. Það voru 7 (0,3%) sjúklingar með aukaverkanir sem leiddu til stöðvunar meðferðar vegna sýkinga í kynfærum í dapagliflozinhópnum og enginn í lyfleysuhópnum.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá Fourniers drep hjá sjúklingum sem nota SGLT2 hemla, þ.m.t. dapagliflozin (sjá kafla 4.4).

Í DECLARE rannsókninni með 17.160 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og þar sem miðgildi útsetningar var 48 mánuðir var greint frá alls 6 tilvikum af Fourniers drep, einu í hópnum sem fékk dapagliflozin og 5 í lyfleysuhópnum.

Blóðsykursfall

Tíðni blóðsykursfalls var háð bakgrunnsmeðferð í klínísku rannsóknunum á sykursýki.

Fyrir rannsóknir á dapagliflozini sem einlyfjameðferð, sem viðbótarmeðferð við metformin eða sem viðbótarmeðferð við sitagliptin (með eða án metformins) var tíðni minni háttar tilvika blóðsykursfalls svipuð (< 5%) í meðferðarhópnum, þ.m.t. í lyfleysuhópnum fyrir allt að 102 vikna meðferð. Í öllum rannsóknunum voru meiri háttar tilvik blóðsykursfalls sjaldgæf og sambærileg milli hópa sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini eða lyfleysu. Í rannsóknunum með viðbótarmeðferð við súlfónýlúrealyf og viðbótarmeðferð við insúlín var tíðni blóðsykursfalls hærri (sjá kafla 4.5).

Í rannsókn á viðbótarmeðferð við glimepiríð, í viku 24 og 48, var oftast greint frá minni háttar tilvikum blóðsykursfalls í hópnum sem meðhöndlaður var með dapagliflozini 10 mg ásamt glimepiríði (6,0% og 7,9%, talið í sömu röð) en í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt glimepiríði (2,1% og 2,1%, talið í sömu röð).

Í rannsókn á viðbótarmeðferð við insúlín hafði verið greint frá tilvikum alvarlegs blóðsykursfalls hjá 0,5% og 1,0% einstaklinga sem fengu meðferð með dapagliflozini 10 mg ásamt insúlíni, í 24. viku og 104. viku, talið í sömu röð, og hjá 0,5% einstaklinga sem fengu meðferð með lyfleysu ásamt insúlíni, í 24. viku og 104. viku. Í 24. viku hafði verið greint frá vægum tilvikum blóðsykursfalls hjá 40,3% einstaklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg ásamt insúlíni og hjá 53,1% einstaklinga í 104. viku, í 24. viku hafði verið greint frá vægum tilvikum blóðsykursfalls hjá 34,0% einstaklinga sem fengu lyfleysu ásamt insúlíni og hjá 41,6% einstaklinga í 104. viku.

Í rannsókn á viðbótarmeðferð við metformin og súlfónýlúrealyf í allt að 24 vikur, var ekki greint frá meiriháttar tilvikum blóðsykursfalls. Greint var frá minni háttar blóðsykursfalli hjá 12,8% einstaklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg ásamt metformini og súlfónýlúrealyfi og hjá 3,7% einstaklinga sem fengu lyfleysu ásamt metformini og súlfónýlúrealyfi.

Í DECLARE rannsókninni varð ekki vart við aukna hætta á alvarlegu blóðsykursfalli við meðferð með dapagliflozini samanborið við lyfleysu. Greint var frá alvarlegum tilvikum blóðsykursfalls hjá 58 (0,7%) sjúklingum sem fengu dapagliflozin og 83 (1,0%) sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Í DAPA-HF rannsókninni var greint frá tilvikum alvarlegs blóðsykursfalls hjá 4 (0,2%) sjúklingum, bæði í hópnum sem fékk dapagliflozin og í hópnum sem fékk lyfleysu og einungis hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Blóðrúmmálsskerðing

Í sameinuðum öryggisupplýsingum úr rannsóknunum 13 var tilkynnt um tilvik sem benda til blóðrúmmálsskerðingar (þ.m.t. tilkynningar um vökvaskort, blóðmagnsskort eða lágþrýsting) hjá 1,1% og 0,7% þátttakenda sem fengu dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð; alvarleg tilvik komu fyrir hjá < 0,2% þátttakenda og var jafnvægi milli tilkynninga í dapagliflozin 10 mg og lyfleysu hópnum (sjá kafla 4.4).

Í DECLARE rannsókninni var fjöldi sjúklinga með tilvik sem benda til blóðrúmmálsskerðingar jafnt skipt á milli meðferðarhópa: 213 (2,5%) í dapagliflozinhópnum og 207 (2,4%) í lyfleysuhópnum. Greint var frá alvarlegum aukaverkunum hjá 81 (0,9%) í dapagliflozinhópnum og 70 (0,8%) í lyfleysuhópnum. Yfirleitt var fjöldi tilvika svipaður hjá meðferðarhópnum með tilliti til allra undirhópa hvað varðar aldur, notkun þvagfærasilyfja, blóðþrýsting og notkun angíótensín breytiensíms (ACE)-hemla/ angíótensín II viðtakablokka (ARB). Hjá sjúklingum með upphafsgildi eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² voru 19 tilvik alvarlegra aukaverkana sem bentu til blóðrúmmálsskerðingar í dapagliflozinhópnum og 13 tilvik í lyfleysuhópnum.

Í DAPA-HF rannsókninni var fjöldi sjúklinga með tilvik sem benda til blóðrúmmálsskerðingar 170 (7,2%) í dapagliflozinhópnum og 153 (6,5%) í lyfleysuhópnum. Það voru færri sjúklingar með alvarleg einkenni sem bentu til blóðrúmmálsskerðingar í dapagliflozinhópnum (23 [1,0%]) samanborið við lyfleysuhópinn (38 [1,6%]). Niðurstöður voru svipaðar óháð hvort sykursýki var til staðar í upphafi og eGFR í upphafi.

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2

Í DECLARE rannsókninni, þar sem miðgildi útsetningar var 48 mánuðir, var greint frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá 27 sjúklingum sem fengu dapagliflozin 10 mg og 12 sjúklingum í lyfleysuhópnum. Tilvikin dreifðust jafnt yfir rannsóknartímabilið. Af þeim 27 sjúklingum með ketónblóðsýringu af völdum sykursýki í dapagliflozinhópnum voru 22 á meðferð með insúlíni samhliða þegar tilvikið kom fram. Áhættuþættir ketónblóðsýringar af völdum sykursýki voru eins og gert var ráð fyrir hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (sjá kafla 4.4).

Í DAPA-HF rannsókninni var greint frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá 3 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 í dapagliflozinhópnum og engum í lyfleysuhópnum.

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1

Í klínísku samanburðarrannsóknum tveimur með dapagliflozini og lyfleysu á sykursýki af tegund 1 var sjúklingum ráðlagt að fylgjast með ketónum í blóði ef grunur væri um einkenni ketónblóðsýringar af völdum sykursýki og leita læknaaðstoðar ef mæling þeirra á ketónum í blóði var $\geq 0,6$ mmól/l. Í sameinuðum upplýsingum eftir 52 vikur var greint frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá 22 (4,0%) sjúklingum sem fengu dapagliflozin 5 mg og 6 (1,1%) sjúklingum í lyfleysuhópnum, með samsvarandi nýgengishlutfall fyrir hver 100 sjúklingaár sem er 4,62 fyrir dapagliflozin 5 mg og 1,27 fyrir lyfleysu. Jöfn dreifing var á tilvikum ketónblóðsýringar af völdum sykursýki allt rannsóknartímabilið. Ófullnægjandi insúlínkammtar (insúlínkammtur sem gleymdist eða bilun í insúlíndælu) var algengasta orsök. Sex (6) af 23 tilvikum ketónblóðsýringar af völdum sykursýki hjá þeim sem fengu dapagliflozin 5 mg urðu hjá sjúklingum með glúkósa í blóði innan eðlilegra marka (< 14 mmól/l eða 250 mg/dl).

Þvagfærasýkingar

Í sameinuðum öryggisupplýsingum úr rannsóknunum 13 var oftast greint frá þvagfærasýkingum fyrir dapagliflozin 10 mg samanborið við lyfleysu (4,7% á móti 3,5%, talið í sömu röð, sjá kafla 4.4). Flestar sýkingarnar voru vægar til miðlungsslæmar, og þátttakendur svöruðu hefðbundinni upphafsmeðferð og þær leiddu mjög sjaldan til stöðvunar dapagliflozin meðferðar. Þessar sýkingar voru algengari hjá konum, og þátttakendur með fyrri sögu voru líklegri til að fá endurtekna sýkingu.

Í DECLARE rannsókninni var sjaldnar greint frá alvarlegum þvagfærasýkingum með dapagliflozini 10 mg samanborið við lyfleysu, 79 (0,9%) tilvik samanborið við 109 (1,3%) tilvik.

Í DAPA-HF rannsókninni var fjöldi sjúklinga með alvarlega aukaverkun vegna þvagfærasýkingar 14 (0,6%) í dapagliflozinhópnum og 17 (0,7%) í lyfleysuhópnum. Það voru 5 (0,2%) sjúklingar með aukaverkanir sem leiddu til stöðvuna meðferðar vegna þvagfærasýkinga bæði í dapagliflozin- og lyfleysuhópnum.

Kreatínín-aukning

Aukaverkanir í tengslum við aukningu kreatíníns voru dregnar saman í hóp (t.d. minnkuð úthreinsun kreatíníns úr nýrum, skert nýrnastarfsemi, aukið kreatínín í blóði og minnkaður gaukulsunarhraði). Í sameinuðum öryggisupplýsingum úr rannsóknunum 13 var tilkynnt um einhverjar þessara aukaverkana hjá 3,2% sjúklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg og 1,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi eða væga skerðingu (grunngili eGFR ≥ 60 ml/mín./1,73 m²) var tilkynnt um slíkar aukaverkanir hjá 1,3% sjúklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg og 0,80% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Aukaverkanirnar voru algengari hjá sjúklingum með grunngili eGFR ≥ 30 og < 60 ml/mín./1,73 m² (18,5% dapagliflozin 10 mg á móti 9,3% lyfleysu).

Frekara mat á sjúklingum sem fengu aukaverkanir tengdar nýrum, leiddi í ljós að hjá flestum breyttust gildi kreatíníns $\leq 0,5$ mg/dl frá grunnildum. Kreatínín-aukningin gekk venjulega yfir við áframhaldandi meðferð eða var afturkræf eftir að meðferð var hætt.

Í DECLARE rannsókninni, þ.m.t. aldraðir sjúklingar og sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (eGFR minna en 60 ml/mín./1,73 m²), lækkaði eGFR með tímanum hjá báðum meðferðarhópnum. Eftir 1 ár var meðalgildi eGFR lítið eitt lægra, og eftir 4 ár var meðalgildi eGFR lítið eitt hærra í dapagliflozinhópnum samanborið við lyfleysuhópinn.

Í DAPA-HF rannsókninni lækkaði eGFR með tímanum hjá bæði dapagliflozinhópnum og lyfleysuhópnum. Upphafleg lækun á meðal eGFR var $-4,3$ ml/mín./1,73m² í dapagliflozinhópnum og $-1,1$ ml/mín./1,73 m² í lyfleysuhópnum. Eftir 20 mánuði var breyting frá upphafsgildi eGFR svipuð í báðum meðferðarhópum: $-5,3$ ml/mín./1,73 m² fyrir dapagliflozin og $-4,5$ ml/mín./1,73 m² fyrir lyfleysu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Hjá heilbrigðum einstaklingum kom ekki fram eiturverkun eftir inntöku stakra skammta af dapagliflozini, sem voru allt að 500 mg (50-faldur ráðlagður skammtur fyrir menn). Þessir einstaklingar voru með greinanlegt magn glúkósa í þvagi í skammtatengdan tíma (að minnsta kosti 5 daga eftir 500 mg skammt) og engar tilkynningar bárust um vökvaskort, lágþrýsting eða blóðsaltaójafnvægi og engin klínísk mikilvæg áhrif komu fram á QTc-bil. Tíðni blóðsykursfalls var svipuð samanborið við lyfleysu. Í klínískum rannsóknum voru skammtar allt að 100 mg gefnir heilbrigðum einstaklingum einu sinni á dag (10-faldur hámarksskammtur ráðlagður fyrir menn) í 2 vikur, og einstaklingum með sykursýki af tegund 2, tíðni blóðsykursfalls var örlítið hærri en hjá þeim sem fengu lyfleysu og var ekki háð skammti. Tíðni aukaverkana, þ.m.t. vökvaskortur og lágþrýstingur var svipuð hjá þeim sem fengu lyfleysu. Ekki voru klínískt mikilvægar breytingar á viðmiðunarþáttum rannsóknarniðurstæðna, þ.m.t. blóðsölt og mælingum á nýrnastarfsemi.

Komi til ofskömmunar skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð með hliðsjón af klínísku ástandi sjúklingsins. Ekki hefur verið rannsakað hvort hægt er að fjarlægja dapagliflozin með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, SGLT2-hemlar (SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2), ATC-flokkur: A10BK01

Verkunarháttur

Dapagliflozin er mjög öflugur (K_i : 0,55 nM), sértækur og afturkræfur hemill SGLT2.

Hömlun SGLT2 af völdum dapagliflozins dregur úr endurupptöku glúkósa úr gaukulsíun í nærpíplum með minnkun á endurupptöku natríums samhliða sem veldur útskilnaði glúkósa með þvagi og osmótískri þvagræsingu. Dapagliflozin eykur því flutning natríums í fjærpíplur sem er talið að auki píplu-gaukla endurgjöf (tubuloglomerular feedback) og dragi úr innangauklaprýstingi. Þetta ásamt osmótískri þvagræsingu leiðir til minni vökvasöfnunar, lægri blóðþrýstings og lægri fylli- og slagæðaprýstings (preload and afterload), sem gæti haft jákvæð áhrif á hjartaendurmótun (cardiac remodelling). Önnur áhrif eru m.a. aukin blóðkornaskil og þyngdartap. Jákvæð áhrif dapagliflozins á hjarta eru ekki eingöngu vegna blóðsykurslækkandi verkunar og eru ekki bundin við sjúklinga með sykursýki eins og sýnt var fram á í DAPA-HF rannsókninni.

Dapagliflozin hefur góð áhrif á bæði fastandi blóðsykur og blóðsykur eftir máltíð, með því að draga úr endurupptöku glúkósa í nýrum sem leiðir til útskilnaðar glúkósa með þvagi. Þessi útskilnaður glúkósa (verkun sem veldur útskilnaði með þvagi) kemur fram eftir fyrsta skammt og heldur áfram allt 24 klst. bilið sem er á milli skammta og er viðvarandi meðan á meðferð stendur. Magn glúkósa sem hverfur á brott um nýru með þessum verkunarhætti er háð þéttni glúkósa í blóði og GFR. Því er ólíklegt að dapagliflozin valdi blóðsykursfalli hjá einstaklingum með eðlileg blóðsykursgildi. Dapagliflozin skerðir ekki eðlilega glúkósamyndun í líkamanum sem svörun við blóðsykursfalli. Dapagliflozin verkar óháð insúlínseyti og insúlínáhrifum. Í klínískum rannsóknum á dapagliflozini hefur komið fram auknið jafnvægi í módeli fyrir mat á beta frumum (HOMA beta-frumur).

SGLT2 er tjáð sértækt í nýrum. Dapagliflozin hamlar ekki öðrum flutningspróteínum sem eru mikilvæg fyrir flutning glúkósa í útlægan vef og er > 1.400 falt sértækara fyrir SGLT2 samanborið við SGLT1, sem er aðalflutningaspróteinið í þörmum sem sér um frásog glúkósa.

Lyfhrif

Aukning á magni glúkósa í þvagi kom fram hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með sykursýki af tegund 2 eftir gjöf dapagliflozin. Um það bil 70 g skildust út með þvagi á sólarhring (sem svarar 280 hitaeningum/sólarhring), hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 við dapagliflozin skammt sem var 10 mg/sólarhring í 12 vikur. Vísbendingar um viðvarandi útskilnað glúkósa komu fram hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem fengu dapagliflozin 10 mg/sólarhring í allt að 2 ár.

Þessi útskilnaður glúkósa í þvagi við notkun dapagliflozins leiðir einnig til osmótískar þvagræsingar og eykur þvagnmagn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Aukning þvagnmagns hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini 10 mg var viðvarandi í 12. viku og nam u.þ.b. 375 ml/sólarhring. Aukning þvagnmagns tengdist lítilli tímabundinni aukningu á útskilnaði natríums um nýru sem tengdist ekki breytingu á natríumgildum í sermi.

Útskilnaður þvagsýru með þvagi jókst einnig tímabundið (í 3-7 daga) og henni fylgdi viðvarandi minnkun á þéttni þvagsýru í sermi. Í 24. viku var minnkun á þéttni þvagsýru í sermi á bilinu -48,3 til -18,3 míkromól/l (-0,87 til -0,33 mg/dl).

Klínísk verkun og öryggi

Sykursýki af tegund 2

Bæði bætt blóðsykurstjórn og lækkuð sjúkdóms- og dánartíðni vegna hjarta og æðasjúkdóma, eru órjúfanlegir þættir í meðferð við sykursýki af tegund 2.

Fjórtán tvíblindar, slembaðar klínískar samanburðarrannsóknir, voru gerðar með 7.056 einstaklingum með sykursýki af tegund 2, til að meta blóðsykursverkun og öryggi Forxiga; 4.737 einstaklingar í þessum rannsóknum voru meðhöndlaðir með dapagliflozini. Í tólf rannsóknanna var meðferðartímabilið 24 vikur, 8 voru með langtíma framhaldi sem stóð yfir í 24 vikur til 80 vikur (allt að 104 vikna heildarrannsóknartíma), ein rannsóknanna var með 28-vikna meðferðartímabil og ein rannsóknanna stóð yfir í 52 vikur með langtíma framlengingum um 52 og 104 vikur (heildarlengd rannsóknar var 208 vikur). Meðaltími frá greiningu sykursýki var 1,4 til 16,9 ár. Fimmtíu prósent (50%) þátttakenda voru með væga skerðingu á nýrnastarfsemi og 11% miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Fimmtíu og eitt prósent (51%) þátttakenda var karlmenn, 84% voru af hvítum kynstofni, 8% voru af asískum kynstofni, 4% voru af svörtum kynstofni og 4% voru af öðrum kynstofnum. Áttatíu og eitt prósent þátttakenda (81%) voru með líkamsþyngdarstuðul (BMI) ≥ 27 . Ennfremur fóru fram tvær 12 vikna samanburðarrannsóknir með lyfleysu hjá sjúklingum með háþrýsting og með sykursýki af tegund 2, sem ófullnægjandi stjórn var á.

Rannsókn á áhrifum á hjarta og æðar (DECLARE) var gerð með dapagliflozini 10 mg með samanburði við lyfleysu hjá 17.160 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með eða án staðfests hjarta- eða æðasjúkdóms til að meta áhrif á aukaverkanir tengdar hjarta og æðum og nýrum.

Blóðsykursstjórn

Einlyfjameðferð

Tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 24 vikur (með framhaldstímabili til viðbótar) var gerð til að meta öryggi og verkun einlyfjameðferðar með Forxiga hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á. Meðferð með dapagliflozini einu sinni á dag leiddi til tölfræðilega marktækra ($p < 0,0001$) lækkunar á HbA1c samanborið við lyfleysu (tafla 3).

Á framhaldstímabilinu var HbA1c lækkunin viðvarandi út 102. viku (-0,61%, og -0,17% aðlöguð meðalbreyting frá grunnildi fyrir dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð).

Tafla 3. Niðurstöður í 24. viku (síðasta mat sem fór fram^a) í samanburðarrannsókn með lyfleysu og dapagliflozini sem einlyfjameðferð

	Einlyfjameðferð	
	Dapagliflozin 10 mg	Lyfleysa
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Grunngildi (meðaltal)	8,01	7,79
Breyting frá grunngildi ^c	-0,89	-0,23
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
Þátttakendur (%) sem náðu:		
HbA1c < 7%		
Aðlagð miðað við grunngildi	50,8 ^s	31,6
Líkamsþyngd (kg)		
Grunngildi (meðaltal)	94,13	88,77

Breyting frá grunnildi ^c	-3,16	-2,19
Mismunur miðað við lyfleysu ^c	-0,97	
(95% CI)	(-2,20; -0,25)	

^aSíðasta mat sem fór fram: Síðasta mat (fyrir neyðarmeðferð hjá sjúklingum sem fengu neyðarmeðferð) sem fór fram.

^bAllir slembivaldir sjúklingar sem tóku að minnsta kosti einn skammt af tvíblindu rannsóknarlyfi á stutta tvíblindu tímabilinu.

^cMeðaltal aðlagð að grunnildi með aðferð minnstu fervika

*p-gildi < 0,0001 miðað við lyfleysu

[§]Ekki metið með tilliti til tölfræðilegrar marktækni vegna raðprófana (sequential testing procedure) fyrir aukaendapunkta.

Samsett viðbótarmeðferð

Í 52 vikna jafngildisrannsókn með virkum samanburði (með 52 og 104 vikna framlengingartímabilum) var Forxiga metið sem viðbótarmeðferð við metformin samanborið við súlfónýlúrealyf (glipizíð) sem viðbótarmeðferð við metformin hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórn (HbA1c > 6,5% og ≤ 10%). Niðurstöðurnar sýndu svipaða meðallækkun á HbA1c frá grunnildi fram að 52. viku samanborið við glipizíð, sem sýndi jafngildi (tafla 4). Í 104. viku var aðlöguð meðalbreyting HbA1c frá grunnildi -0,32% hjá þeim sem fengu dapagliflozin og -0,14% hjá þeim sem fengu glipizíð. Í 208. viku var aðlöguð meðalbreyting HbA1c frá grunnildi -0,10% hjá þeim sem fengu dapagliflozin og -0,20% hjá þeim sem fengu glipizíð. Eftir 52, 104 og 208 vikur, höfðu tilvik blóðsykursfalls, í að minnsta kosti eitt skipti, komið fyrir hjá marktækt lægra hlutfalli (3,5%, 4,3% og 5,0%, talið í sömu röð) einstaklinga í hópnum sem meðhöndlaður var með dapagliflozini, samanborið við glipizíð (40,8%, 47,0% og 50,0%, talið í sömu röð). Hlutfall þeirra sem voru enn í rannsókninni í 104. og 208. viku var 56,2% og 39,7% hjá hópnum sem fékk meðferð með dapagliflozini og 50,0% og 34,6% hjá hópnum sem fékk meðferð með glipizíði.

Tafla 4. Niðurstöður í 52. viku (síðasta mat sem fór fram^a) í rannsókn með virkum samanburði, þar sem dapagliflozin var borið saman við glipizíð sem viðbótarmeðferð við metformin

Viðmiðunarbættir	Dapagliflozin + metformin	Glipizíð + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Grunngildi (meðaltal)	7,69	7,74
Breyting frá grunnildi ^c	-0,52	-0,52
Munur miðað við glipizíð + metformin ^c	0,00 ^d	
(95% CI)	(-0,11; 0,11)	
Líkamsþyngd (kg)		
Grunngildi (meðaltal)	88,44	87,60
Breyting frá grunnildi ^c	-3,22	1,44
Munur miðað við glipizíð + metformin ^c	-4,65*	
(95% CI)	(-5,14; -4,17)	

^aSíðasta mat sem fór fram

^bSlembivaldir og meðhöndlaðir sjúklingar sem höfðu verið metnir við grunnlínu og metnir að minnsta kosti einu sinni eftir grunnlínu með tilliti til verkunar

^c Meðaltal aðlagð að grunnildi með aðferð minnstu fervika

^dJafngilt glipizíð + metformin

*p-value < 0,0001

Dapagliflozin sem viðbótarmeðferð við metformin, glimepiríð, metformin og súlfónýlúrealyf, sitagliptin (með eða án metformins) eða insúlín hafði leitt til tölfræðilega marktækrar lækkunar á HbA1c í 24. viku samanborið við einstaklinga sem fengu lyfleysu (p < 0,0001; tafla 5, 6 og 7).

Lækkun á HbA1c sem sást í 24. viku var viðvarandi í rannsóknnum á samsettri meðferð með viðbótarlyfi (glimepiríð og insúlín) miðað við upplýsingar varðandi 48 vikur (glimepiríð) og allt að 104 vikur (insúlín). Í 48. viku, sem viðbót við sitagliptin (með eða án metformins), var aðlöguð

meðalbreyting frá grunnildi fyrir 10 mg dapagliflozin -0,30% og fyrir lyfleysu 0,38%. Varðandi rannsókn á viðbótarmeðferð við metformin, var lækkun á HbA1c viðvarandi út 102. viku (-0,78% og 0,02% aðlöguð meðalbreyting frá grunnildi fyrir dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð). Í 104. viku var lækkun HbA1c -0,71% hjá þeim sem fengu insúlín (með eða án annarra blóðsykurslækkandi lyfja) og aðlöguð meðalbreyting frá grunnildi var -0,06% hjá þeim sem fengu dapagliflozin 10 mg og lyfleysu. Í 48. og 104. viku var insúlínskammtur stöðugur, samanborið við grunnildi, hjá einstaklingum sem voru meðhöndlaðir með dapagliflozini 10 mg og var meðalskammtur 76 a.e./sólarhring. Í lyfleysuhópnum var meðalaukning 10,5 a.e./sólarhring og 18,3 a.e./sólarhring frá grunnildi (meðalskammtur var 84 og 92 a.e./sólarhring) í 48. viku og 104. viku, talið í sömu röð. Hlutfall einstaklinga sem voru enn í rannsókninni í 104. viku var 72,4% hjá hópnum sem var meðhöndlaður með dapagliflozini 10 mg og 54,8% hjá lyfleysuhópnum.

Tafla 5. Niðurstöður úr 24 vikna (síðasta mat sem fór fram^a) samanburðarrannsókn með lyfleysu með dapagliflozin sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini eða sitagliptini (með eða án metformins)

	Viðbót í samsettri meðferð			
	Metformin ¹		DPP-4 hemill (sitagliptin ²) ± metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Lyfleysa	Dapagli- flozin 10 mg	Lyfleysa
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Grunngildi (meðaltal)	7,92	8,11	7,90	7,97
Breyting frá grunnildi ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
Einstaklingar (%) sem náðu:				
HbA1c <7 % Aðlagð miðað við grunnildi	40,6**	25,9		
Líkamsþyngd (kg)				
Grunngildi (meðaltal)	86,28	87,74	91,02	89,23
Breyting frá grunnildi ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

¹Metformin ≥ 1500 mg/dag;

²sitagliptin 100 mg/dag

^aSíðasta mat sem fór fram: Síðasta mat (fyrir neyðarmeðferð hjá sjúklingum sem fengu neyðarmeðferð) sem fór fram.

^bAllir slembivaldir sjúklingar sem fengu að minnsta kosti einn skammt af tvíblindu rannsóknarlyfi á stutta tvíblinda tímabilinu

^cMeðaltal aðlagð að grunnildi með aðferð minnstu fervika

*p-gildi < 0,0001 m.v. lyfleysu + blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

**p-gildi < 0,05 m.v. lyfleysu + blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

Tafla 6. Niðurstöður úr 24 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu með dapagliflozin sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með súlfónýlúrealyfi (glimepiríði) eða metformini og súlfónýlúrealyfi

	Samsett viðbótarmeðferð			
	Súlfónýlúrealyf (glimepiríð ¹)		Súlfónýlúrealyf + metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Lyfleysa	Dapagliflozin 10 mg	Lyfleysa
N ^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Grunngildi (meðaltal)	8,07	8,15	8,08	8,24
Breyting frá grunngildi ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-0,68* (-0,86; -0,51)		-0,69* (-0,89; -0,49)	
Einstaklingar (%) sem náðu: HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Aðlagð miðað við grunngildi	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Líkamsþyngd (kg) (LOCF)^d				
Grunngildi (meðaltal)	80,56	80,94	88,57	90,07
Breyting frá grunngildi ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-1,54* (-2,17; -0,92)		-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹glimepiríð 4 mg/sólarhring; ²Metformin (lyfjaform með hraða losun eða forðalyfjaform) ≥1500 mg/sólarhring ásamt hámarksskammti sem þolist, sem var a.m.k. hálfur hámarksskammtur, af súlfónýlúrealyfi í a.m.k. 8 vikur áður en rannsókn hófst.

^aSlembivaldir og meðhöndlaðir sjúklingar sem höfðu verið metnir við grunnlínu og metnir að minnsta kosti einu sinni eftir grunnlínu með tilliti til verkunar.

^bDálkar 1 og 2, HbA1c greint með LOCF (sjá neðanmálgrein d); Dálkar 3 og 4, HbA1c greint með LRM (sjá neðanmálgrein e)

^cMeðaltal aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

^dLOCF: Síðasta mat (fyrir neyðarmeðferð hjá sjúklingum sem fengu neyðarmeðferð) sem fór fram

^eLRM: Langsniðsgreining með endurteknum mælingum

*p-gildi < 0,0001 m.v. lyfleysu + blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

Tafla 7. Niðurstöður í 24. viku (síðasta mat sem fór fram^a) í samanburðarrannsókn með lyfleysu á dapagliflozini í samsettri meðferð með insúlíni (eingöngu eða ásamt blóðsykurslækkandi lyfi til inntöku)

Viðmiðunarþættir	Dapagliflozin 10 mg + insúlín ± blóðsykurslækkandi lyf til inntöku²	Lyfleysa + insúlín ± blóðsykurslækkandi lyf til inntöku²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Grunngildi (meðaltal)	8,58	8,46
Breyting frá grunngildi ^c	-0,90	-0,30
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Líkamsþyngd (kg)		
Grunngildi (meðaltal)	94,63	94,21
Breyting frá grunngildi ^c	-1,67	0,02
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Meðaldagskammtur af insúlíni (a.e.)¹		
Grunngildi (meðaltal)	77,96	73,96
Breyting frá grunngildi ^c	-1,16	5,08
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Einstaklingar með meðalminnkun á dagskömmtum insúlíns um að minnsta kosti 10% (%)	19,7**	11,0

^aSíðasta mat sem fór fram: Síðasta mat (fyrir eða á þeim degi sem insúlínkammtur var fyrst aukinn, ef þörf var á) sem fór fram.

^bAllir slembivaldir sjúklingar sem fengu að minnsta kosti einn skammt af tvíblindu rannsóknarlyfi á stutta tvíblinda tímabilinu

^cMeðaltal aðlagð að grunngildi og miðað við notkun blóðsykurslækkandi lyfs til inntöku, með aðferð minnstu fervika

*p-gildi < 0,0001 m.v. lyfleysu + insúlín ± blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

**p-gildi < 0,05 m.v. lyfleysu + insúlín ± blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

¹Skammtaaukning í insúlínmeðferð (þ.m.t hraðvirk, miðlungshraðvirk, og grunninsúlín) var einungis leyfð ef sjúklingar náðu fyrirfram skilgreindum viðmiðunargildum fyrir fastandi plasmaglukósa.

²Fimmtíu prósent þátttakenda voru á einlyfjameðferð með insúlíni við grunnlínu; 50% voru á 1 eða 2 blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku auk insúlíns: Í síðarnefnda hópnunum voru 80% eingöngu á metformíni, 12% voru metformín ásamt súlfónýlúrealyfi, og hinir voru eingöngu á blóðsykurslækkandi lyfi til inntöku.

Í samsettri meðferð með metformíni hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið lyfjameðferð áður

Alls tóku 1.236 sjúklingar sem höfðu ekki fengið lyf áður með sykursýki af tegund 2, sem ófullnægjandi stjórn var á (HbA1c ≥ 7,5% og ≤ 12%) þátt í tveimur 24 vikna rannsóknum með virkum samanburði til að meta verkun og öryggi dapagliflozins (5 mg eða 10 mg) í samsettri meðferð með metformíni hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður borið saman við meðferð með hvoru lyfi fyrir sig.

Tölfræðilega marktæk lækkun varð á HbA1c með samsettri meðferð með 10 mg af dapagliflozini og metformíni (allt að 2.000 mg á sólarhring) samanborið við hvort lyf fyrir sig (tafla 8) og einnig

lækkaði fastandi plasmaglúkósi (FPG) meira (samanborið við hvort lyf fyrir sig) og líkamspýngd (samanborið við metformin).

Tafla 8. Niðurstöður í 24. viku (síðasta mat sem fór fram^a) í rannsókn með virkum samanburði á samsettri meðferð með dapagliflozini og metformini hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður

Viðmiðunarbættir	Dapagliflozin 10 mg + metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Grunngildi (meðaltal)	9,10	9,03	9,03
Breyting frá grunngildi ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Mismunur miðað við dapagliflozin ^c	-0,53 [*]		
(95% CI)	(-0,74; -0,32)		
Mismunur miðað við metformin ^c	-0,54 [*]	-0,01	
(95% CI)	(-0,75; -0,33)	(-0,22; 0,20)	

^aSíðasta mat sem fór fram: Síðasta mat (fyrir neyðarmeðferð hjá sjúklingum sem fengu neyðarmeðferð) sem fór fram.

^bAllir slembivaldir sjúklingar sem fengu að minnsta kosti einn skammt af tvíblindu rannsóknarlyfi á stutta tvíblinda tímabilinu.

^cAðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika.

^{*}p-gildi <0,0001.

Samsett meðferð með exenatíði með forðaverkun

Í 28 vikna tvíblindri rannsókn með virkum samanburði var samsetning dapagliflozins og exenatíðs með forðaverkun (GLP-1 viðtakaörvi) borin saman við dapagliflozin eingöngu og exenatíð með forðaverkun eingöngu hjá einstaklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórn á metformini eingöngu (HbA1c > 8% og ≤ 12%). Hjá öllum meðferðarhópunum lækkaði HbA1c miðað við grunngildi. Í samsettu meðferðinni með dapagliflozin 10 mg og exenatíð með forðaverkun lækkaði HbA1c meira frá grunngildi samanborið við dapagliflozin eingöngu og exenatíð með forðaverkun eingöngu (tafla 9).

Tafla 9. Niðurstöður úr einni 28-vikna rannsókn á dapagliflozini og exenatíði með forðaverkun borið saman við dapagliflozin eingöngu og exenatíð með forðaverkun eingöngu, ásamt metformini (meðferðaráætlunarbýði)

Viðmiðunarþættir	Dapagliflozin 10 mg QD + exenatíð með forðaverkun 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + lyfleysa QW	Exenatíð með forðaverkun 2 mg QW + lyfleysa QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Grunngildi (meðaltal)	9,29	9,25	9,26
Breyting frá grunngildi ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Meðalmunur á breytingu frá grunngildi milli samsetningar og staks lyfs (95% CI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Einstaklingar (%) sem náðu HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Líkamsþyngd (kg)			
Grunngildi (meðaltal)	92,13	90,87	89,12
Breyting frá grunngildi ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Meðalmunur á breytingu frá grunngildi milli samsetningar og staks lyfs (95% CI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=einu sinni á sólarhring, QW=einu sinni í viku, N=fjöldi sjúklinga, CI=öryggismörk.

^aAðlagð meðaltal með aðferð minnstu fervika (LS Means) og gildi við viku 28 fyrir mismun á breytingu frá grunngildi í meðferðarhópunum er fundið með því að nota blandað líkan með endurteknum mælingum (MMRM), þ.m.t. meðferð, svæði, HbA1c undirhópar (stratum) við grunnlínu (< 9,0% eða ≥ 9,0%), vikur og víxlhrif meðferðar eftir vikum sem bundna þætti og grunngildi sem skýribreytu.

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

P-gildin eru öll aðlöguð p-gildi vegna endurtekinnna mælinga.

Greiningarnar taka ekki til mælinga eftir björgunarmeðferð (rescue therapy) og eftir að meðferð með rannsóknarlyfi var hætt áður en áætlað var.

Fastandi plasmaglúkósi

Meðferð með dapagliflozini 10 mg sem einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð við metformin, glimepiríð, metformin og súlfónýlúrealyf, sitagliptin (með eða án metformins) eða insúlín leiddi til tölfræðilega marktækrar lækkunar á FPG (-1,90 til -1,20 mmól/l [-34,2 til -21,7 mg/dl]) samanborið við lyfleysu (-0,33 til 0,21 mmól/l [-6,0 til 3,8 mg/dl]). Þessi áhrif komu fram á 1. viku meðferðar og voru viðvarandi í framhaldsrannsóknunum út 104. viku.

Samsett meðferð með dapagliflozini 10 mg og exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækt meiri lækkunar á FPG í 28. viku: -3,66 mmól/l (-65,8 mg/dl), samanborið við -2,73 mmól/l (-49,2 mg/dl) fyrir dapagliflozin eingöngu (p < 0,001) og -2,54 mmól/l (-45,8 mg/dl) fyrir exenatíð eingöngu (p < 0,001).

Í sérrannsókn hjá sykursýkissjúklingum með eGFR ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m², leiddi meðferð með dapagliflozini til lækkunar á FPG í 24. viku: -1,19 mmól/l (-21,46 mg/dl) samanborið við -0,27 mmól/l (-4,87 mg/dl) fyrir lyfleysu (p=0,001).

Glúkósi eftir máltíð

Meðferð með dapagliflozini 10 mg, sem viðbótarmeðferð við glimepiríð, leiddi til tölfræðilega marktækrar lækkunar á glúkósa 2 klst. eftir máltíð í 24. viku, sem var viðvarandi í mælingum allt fram að 48. viku.

Meðferð með dapagliflozini 10 mg, sem viðbótarmeðferð við sitagliptin (með eða án metformins), leiddi til lækkunar á glúkósa 2 klst. eftir máltíð í 24. viku, sem var viðvarandi í mælingum allt fram að 48. viku.

Samsett meðferð með dapagliflozini 10 mg og exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækt meiri lækkunar á glúkósa 2 klst. eftir máltíð í 28. viku samanborið við hvort lyfið fyrir sig.

Líkamsþyngd

Meðferð með dapagliflozini 10 mg sem viðbótarmeðferð við metformin, glimepiríð, metformin og súlfónýlúrealyf, sitagliptin (með eða án metformins) eða insúlín dró tölfræðilega marktækt úr líkamsþyngd í 24. viku ($p < 0,0001$, töflur 5 og 6). Þessi áhrif voru viðvarandi í langtíma rannsóknum. Í 48. viku var mismunur á milli dapagliflozins sem viðbótarmeðferð við sitagliptin (með eða án metformins) þegar borið var saman við lyfleysu -2,22 kg. Í 102. viku var mismunur á milli dapagliflozins sem viðbótarmeðferð við metformin þegar borið var saman við lyfleysu -2,14 kg og mismunur á milli dapagliflozins sem viðbótarmeðferð við insúlín samanborið við lyfleysu -2,88 kg.

Í 52 vikna jafngildisrannsókn með virkum samanburði, leiddi meðferð með dapagliflozini sem viðbótarmeðferð við metformin til tölfræðilega marktækra breytinga á líkamsþyngd samanborið við glipizíð um -4,65 kg í 52. viku ($p < 0,0001$, tafla 4) og voru þessi áhrif viðvarandi í 104. og 208. viku (-5,06 kg og -4,38 kg, talið í sömu röð).

Samsett meðferð með dapagliflozini 10 mg og exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækt meira þyngdartaps samanborið við hvort lyf fyrir sig (tafla 9).

Rannsókn á 182 sykursýkisjúklingum, sem stóð yfir í 24 vikur, þar sem notaður var tvíorkubéttiskanni (DXA) til að meta líkamssamsetningu, sýndi fram á lækkun á meðferð með dapagliflozini 10 mg ásamt metformini samanborið við lyfleysu ásamt metformini, talið í sömu röð, með tilliti til líkamsþyngdar og líkamssítu samkvæmt DXA mælingu, frekar en með tilliti til fitulauss massa (lean tissue) eða vökvataps. Undirrannsókn með segulóm skoðun sýndi tölulega minnkun á iðrafitu við meðferð með Forxiga samanborið við meðferð með lyfleysu ásamt metformini.

Blóðþrýstingur

Í fyrirfram skilgreindri safngreiningu á 13 samanburðarrannsóknum með lyfleysu leiddi meðferð með dapagliflozini 10 mg til breytinga frá grunngildi á slagbilsblóðþrýstingi sem nam -3,7 mmHg og þanbilsþrýstingi sem nam -1,8 mmHg miðað við -0,5 mmHg slagbils- og -0,5 mmHg þanbilsblóðþrýstingi í 24. viku hjá þeim sem fengu lyfleysu. Svipaðar lækkanir sáust allt að 104. viku.

Samsett meðferð með dapagliflozini 10 mg og exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækt meiri lækkunar á slagbilsþrýstingi í 28. viku (-4,3 mmHg) samanborið við dapagliflozin eingöngu (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) og exenatíð með forðaverkun eingöngu (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

Í tveimur 12 vikna, samanburðarrannsóknum með lyfleysu fengu alls 1.062 sjúklingar með háþrýsting og með sykursýki af tegund 2, sem ófullnægjandi stjórn var á (þrátt fyrir stöðuga meðferð sem var í gangi með ACE-hemli eða angíótensínblokka í einni rannsókn og ACE-hemli eða angíótensínblokka auk einnar viðbótarmeðferðar við háþrýstingi í annarri rannsókn), meðferð með dapagliflozini 10 mg eða lyfleysu. Í viku 12 gildi um báðar rannsóknir að meðferð með dapagliflozini 10 mg, auk venjulegrar sykursýkismeðferðar, bætti HbA1c að meðaltali um 3,1 og minnkaði lyfleysuleiðréttan slagbilsþrýsting að meðaltali um 4,3 mmHg.

Í sérrannsókn hjá sykursýkissjúklingum með eGFR ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m², leiddi meðferð með dapagliflozini til lækkunar á slagbilsþrýstingi í sitjandi stöðu í 24. viku: -4,8 mmHg samanborið við -1,7 mmHg fyrir lyfleysu ($p < 0,05$).

Blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi CKD 3A (eGFR ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m²)

Verkun dapagliflozins var metin í sérrannsókn hjá sykursýkissjúklingum með eGFR ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m² með ófullnægjandi blóðsykursstjórn á hefðbundinni meðferð. Meðferð með dapagliflozini leiddi til lækkunar á HbA1c og líkamsþyngd samanborið við lyfleysu (tafla 10).

Tafla 10. Niðurstöður í 24. viku í samanburðarrannsókn með lyfleysu á dapagliflozini hjá sykursýkissjúklingum með eGFR ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Lyfleysa ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Grunngildi (meðaltal)	8,35	8,03
Breyting frá grunngildi ^b	-0,37	-0,03
Mismunur miðað við lyfleysu ^b (95% CI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Líkamsþyngd (kg)		
Grunngildi (meðaltal)	92,51	88,30
Breyting á prósentugildi frá grunngildi ^c	-3,42	-2,02
Mismunur á prósentugildi frá lyfleysu ^c (95% CI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformin eða metformin hýdróklóríð voru hluti af hefðbundinni meðferð hjá 69,4% sjúklinga í dapagliflozin hópnum og 64,0% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

^b Aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

^c Afleitt úr aðlöguðu grunngildi með aðferð minnstu fervika

* p<0,001

Sjúklingar með grunngildi HbA1c $\geq 9\%$

Í fyrirfram skilgreindri greiningu á sjúklingum með grunngildi HbA1c $\geq 9\%$, lækkaði lyfjameðferð með dapagliflozini 10 mg HbA1c marktækt í 24. viku sem einlyfjameðferð (aðlöguð meðalbreyting frá grunngildi: -2,04% fyrir dapagliflozin 10 mg og 0,19% fyrir lyfleysu) og sem viðbótarmeðferð við metformin (aðlöguð meðalbreyting frá grunngildi: -1,32% fyrir dapagliflozin 10 mg og -0,53% fyrir lyfleysu).

Niðurstöður með tilliti til hjarta, æða og nýrna

DECLARE (dapagliflozin effect on cardiovascular events) var alþjóðleg, fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu gerð til þess að ákvarða áhrif dapagliflozins samanborið við lyfleysu á hjarta og æðar þegar því var bætt við yfirstandandi bakgrunnsmeðferð. Sjúklingarnir voru allir með sykursýki af tegund 2 og voru annaðhvort með minnst tvo viðbótaráhættuþætti á hjarta og æðar (aldur ≥ 55 ár hjá körlum eða ≥ 60 ár hjá konum, og eitt eða fleiri af blóðfituvandamálum, háþrýstingi eða yfirstandandi tóbaksnotkun) eða staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm.

Af 17.160 slembiröðuðum sjúklingum voru 6.974 (40,6%) með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm og 10.186 (59,4%) voru ekki með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm. 8.582 sjúklingum var slembiraðað og fengu dapagliflozin 10 mg og 8.578 fengu lyfleysu, og var fylgt eftir í 4,2 ár (miðgildi).

Meðalaldur þátttakenda í rannsókninni var 63,9 ár, 37,4% voru konur. Alls höfðu 22,4% verið með sykursýki í ≤ 5 ár, meðaltími frá greiningu var 11,9 ár. Meðalgildi HbA1c var 8,3% og meðal líkamsþyngdarstuðull var 32,1 kg/m².

Við upphaf voru 10,0% sjúklinga með sögu um hjartabilun. Meðalgildi eGFR var 85,2 ml/mín./1,73 m², 7,4% sjúklinga var með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² og 30,3% sjúklinga voru með micro- eða macroalbúmíními (hlutfall albúmíns/kreatíníns [UACR] ≥ 30 til ≤ 300 mg/g (micro) eða > 300 mg/g (macro)).

Flestir sjúklinganna (98%) notuðu eitt eða fleiri sykursýkilyf við upphaf, þar með talið metformin (82%), insúlín (41%), og súlfonýlúrealyf (43%).

Aðalendapunktur var tíminn fram að fyrsta samsetta tilvik sem var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep, blóðþurrðarslag (MACE), og tíminn fram að fyrsta samsetta tilvik sem var sjúkrahúsinnlög vegna hjartabilunar eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms. Aukaendapunktur var samsett tilvik varðandi nýru og dauðsfall af hvaða ástæðu sem er.

Alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar

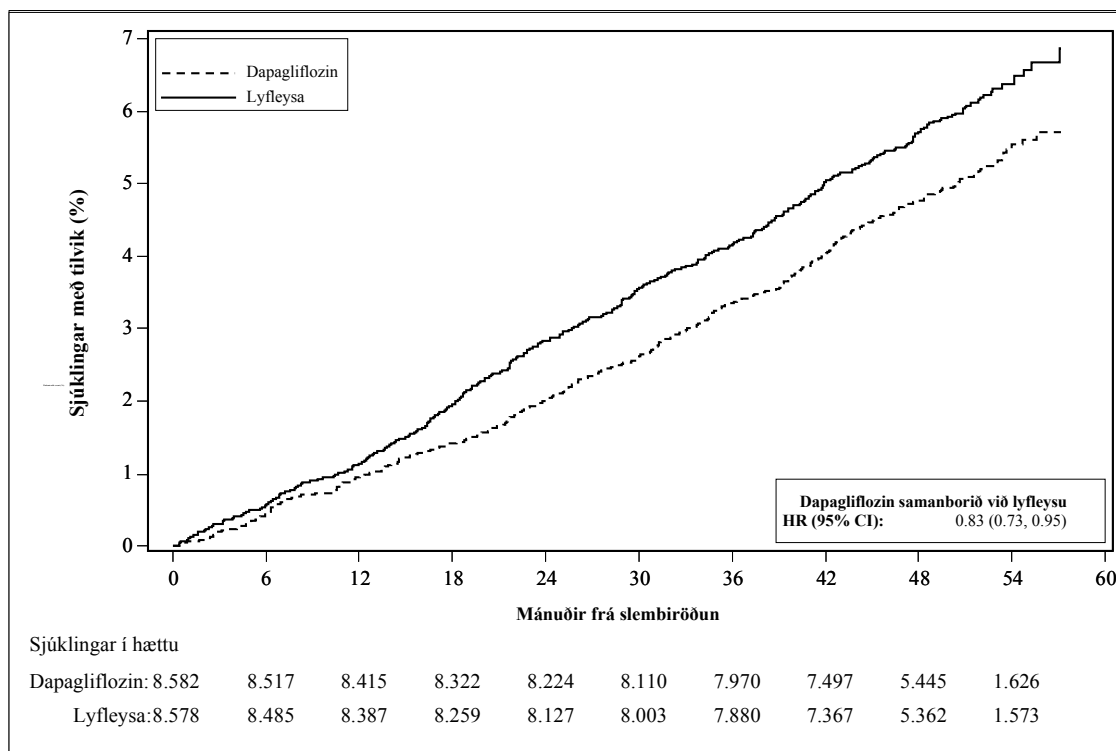
Dapagliflozin 10 mg sýndi fram á jafngildi samanborið við lyfleysu fyrir samsett tilvik sem var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep eða blóðþurrðarslag (einhliða $p < 0,001$).

Hjartabilun eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms

Sýnt var fram á að dapagliflozin 10 mg var fremra lyfleysu í að koma í veg fyrir samsett tilvik sem var sjúkrahúsinnlög vegna hjartabilunar eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms (mynd 1). Mismunur á meðferðaráhrifum var vegna sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartabilunar en enginn munur var á dauðsföllum af völdum hjarta- og æðasjúkdóma (mynd 2).

Kostir meðferðar með dapagliflozini fram yfir lyfleysu komu fram hjá sjúklingum með og án staðfests hjarta- og æðasjúkdóms, með eða án hjartabilunar við upphaf, og var í samræmi í öllum lykilundirhópum, þ.m.t. aldur, kyn, nýrnastarfsemi (eGFR) og svæði.

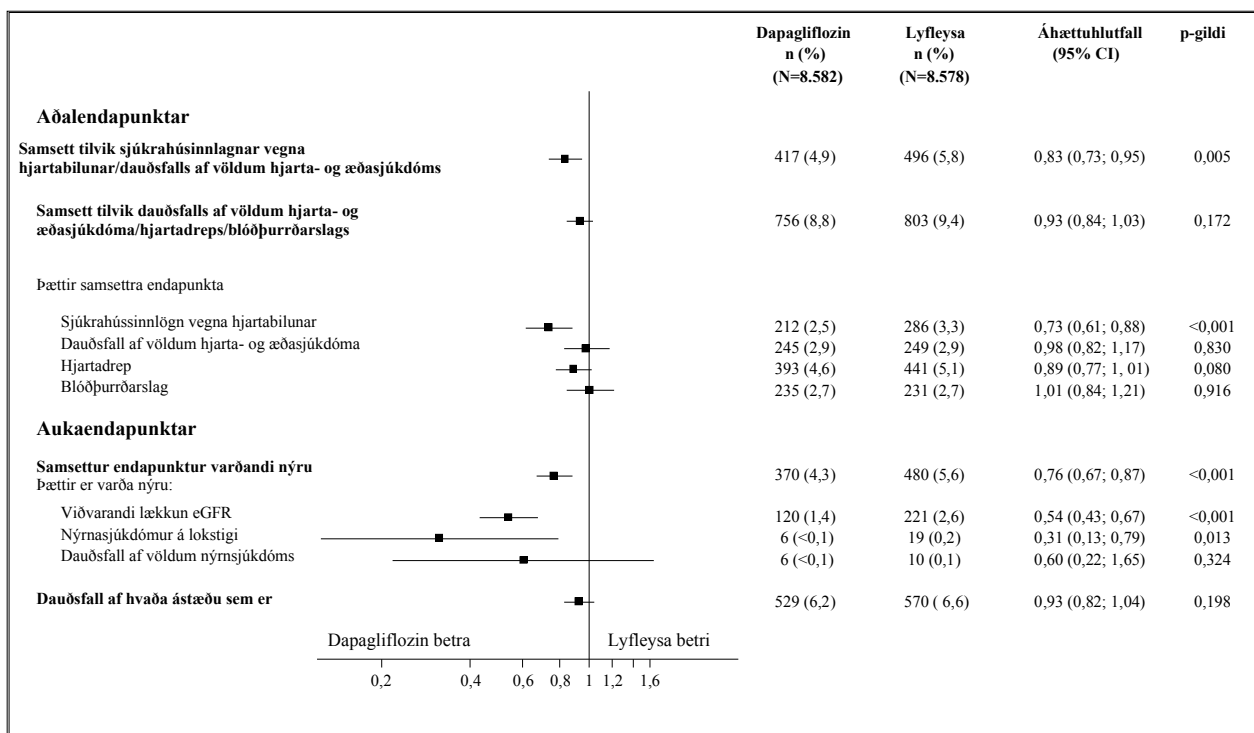
Mynd 1: Tími fram að fyrstu sjúkrahúsinnlög vegna hjartabilunar eða dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms



Sjúklingar í hættu er fjöldi sjúklinga í hættu í upphafi tímabilsins.
HR=áhættuhlutfall CI=öryggisbil.

Niðurstöður aðal- og aukaendapunkta eru sýndar á mynd 2. Ekki var sýnt fram á yfirburði dapagliflozins yfir lyfleysu fyrir MACE ($p=0,172$). Samsettur endapunktur með tilliti til nýrna og dauðsfalla af hvaða ástæðu sem er var því ekki prófaður sem hluti af staðfestingarprófinu.

Mynd 2: Meðferðaráhrif fyrir aðalendapunkta og þá þætti sem þeir ná yfir, og aukaendapunkta og þætti sem þeir ná yfir



Samsettur endapunktur með tilliti til nýrna var skilgreindur sem: viðvarandi staðfest $\geq 40\%$ lækkun eGFR í eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² og/eða nýrnasjúkdómur á lokstigi (kviðskilun ≥ 90 dagar eða nýrnaígræðsla, viðvarandi staðfest eGFR < 15 ml/mín./1,73 m²) og/eða dauðsfall vegna nýrnasjúkdóms eða hjarta- og æðasjúkdóms. p-gildin eru tvíhliða, p-gildi fyrir aukaendapunktana og fyrir staka þætti eru óveruleg. Greining á tíma fram að fyrsta tilviki var gerð með Cox hlutfalla áhættulíkani. Fjöldi fyrstu tilvika fyrir staka þætti er raunverulegur fjöldi fyrstu tilvika fyrir hvern þátt og er ekki uppreiknað gildi fyrir fjölda tilvika fyrir samsettan endapunkt. CI=öryggisbil.

Nýrnakvilli

Dapagliflozin dró úr tíðni tilvika samsetningarinnar staðfest viðvarandi eGFR lækkun, nýrnasjúkdómur á lokstigi, dauðsfall af völdum nýrnasjúkdóms eða hjarta- og æðasjúkdóms. Mismunur á hópunum var vegna fækkunar tilvika varðandi nýru; viðvarandi eGFR lækkun, nýrnasjúkdómur á lokstigi og dauðsfall vegna nýrnasjúkdóms (mynd 2).

Áhættuhlutfall (HR) fram að nýrnakvilla (viðvarandi eGFR lækkun, nýrnasjúkdómur á lokstigi og dauðsfall af völdum nýrnasjúkdóms) var 0,53 (95% CI 0,43; 0,66) fyrir dapagliflozin samanborið við lyfleysu.

Til viðbótar dró dapagliflozin úr nýgengi viðvarandi albúmínimigu (HR 0,79 [95% CI 0,72; 0,87]) og leiddi til þess að meira dró úr macroalbúmínimigu (HR 1,82 [95% CI 1,51; 2,20]) samanborið við lyfleysu.

Sykursýki af tegund 1

Dapagliflozin til viðbótar við stillanlegt insúlín var rannsakað í tveimur 24 vikna slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarránnsóknunum með lyfleysu með 28 vikna framhaldstímabili til þess að meta verkun og öryggi hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ófullnægjandi blóðsykursstjórn (skilgreint sem HbA1c $\geq 7,5\%$) eingöngu á insúlíni. Eftir 8 vikna innleiðslutímabili til þess að ná hámarksstjórn á sykursýki hjá hverjum sjúklingi (blóðsykursstjórn þ. á m. blóðsykurshækkun og blóðsykurslækkun, sérstakt mataræði og hreyfing), var alls 1.646 sjúklingum með HbA1c $\geq 7,5\%$ og $\leq 10,5\%$ slembiraðað og fengu 5 mg dapagliflozin einu sinni á dag, 10 mg dapagliflozin einu sinni á dag eða lyfleysu einu sinni á dag. Allan rannsóknartímann var insúlínkammtur aðlagður eins og við átti.

Blóðsykursstjórn

Í viku 24 kom tölfræðilega marktækur bati fram með dapagliflozini einu sinni á dag með tilliti til HbA1c samanborið við lyfleysu (tafla 11). Samræmi var á þessum niðurstöðum hjá undirhópunum. Í viku 52 voru leiðréttar meðalbreytingar frá grunnildi HbA1c miðað við lyfleysu -0,33% og -0,20% hjá sjúklingum sem fengu dapagliflozin 5 mg, í hvorri rannsókn fyrir sig. Meðferð með dapagliflozini tengdist ekki auknu hlutfalli sjúklinga sem fengu blóðsykursfall samanborið við lyfleysu. Jafnvægi var með tilliti til fjölda sjúklinga með verulega blóðsykurslækkun hjá meðferðarhópunum (6,9% hjá þeim sem fengu dapagliflozin 5 mg og 7,5% í lyfleysuhópnum, í viku 24).

Hlutfall sjúklinga sem náðu $\geq 0,5\%$ lækkun á HbA1c án verulegrar blóðsykurslækkunar var marktækt hærra hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dapagliflozini samanborið við lyfleysu (tafla 11).

Tafla 11. Niður stöður í viku 24 í tveimur klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á dapagliflozini sem viðbót við insúlín hjá fullorðnum með sykursýki af tegund 1

Verkunarbreitur	Rannsókn MB102229		Rannsókn MB102230	
	Dapagliflozin 5 mg + insúlín	Lyfleysa + insúlín	Dapagliflozin 5 mg + insúlín	Lyfleysa + insúlín
	N=259	N=260	N=271	N=272
HbA1c (%)				
Grunngildi (meðaltal)	8,52	8,50	8,45	8,40
Breyting frá grunnildi	-0,45	-0,03	-0,34	0,03
Mismunur miðað við lyfleysu	-0,42*		-0,37*	
95% CI	(-0,56; -0,28)		(-0,49; -0,26)	
Einstaklingar (%) með $\geq 0,5\%$ lækkun á HbA1c án verulegrar blóðsykurslækkunar				
	49,6*	25,3	39,5*	20,1
Líkamsþyngd (kg)				
Grunngildi (meðaltal)	81,67	84,42	79,22	79,03
Breyting frá grunnildi	-2,84	0,15	-2,50	0,06
Mismunur miðað við lyfleysu	-2,96*		-2,56*	
95% CI	(-3,63; -2,28)		(-3,12; -2,00)	

* $p < 0,0001$ miðað við lyfleysu

Breytilegur glúkósi í blóði

Breyting á aðlöguðu meðaltali fyrir dapagliflozin 5 mg miðað við lyfleysu fyrir meðaltalsbreytingu á glúkósa frá grunnildi að viku 24 var -0,96 mmól/l (-17.30 mg/dl) og -0,55 mmól/l (-9.85 mg/dl) í hvorri rannsókn fyrir sig ($p < 0,0001$).

Tölfræðilega marktæk aukning á tilvikum þar sem gildi glúkósa var á bilinu $> 3,9$ mmól/l til ≤ 10 mmól/l (> 70 mg/dl til ≤ 180 mg/dl) miðað við grunnildi að viku 24 fyrir dapagliflozin 5 mg miðað við lyfleysu var +9,11% og +9,02% í hvorri rannsókn fyrir sig ($p < 0,0001$). Þessari aukningu fylgdi ekki aukið hlutfall þar sem 24 klst. glúkósi mældist $< 3,9$ mmól/l (< 70 mg/dl).

Insúlínskammtur

Tölfræðilega marktækur ($p < 0,0001$) munur á hlutfallslegri lækkun heildarinsúlínskammts frá grunnildi fyrir dapagliflozin 5 mg miðað við lyfleysu í viku 24 var -8,80% og -10,78% í hvorri rannsókn fyrir sig.

Líkamsþyngd

Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka lækkun líkamsþyngdar með dapagliflozini miðað við lyfleysu (tafla 11). Hjá sjúklingum sem fengu dapagliflozin var sýnt fram á samfellt þyngdartap á 24 vikum. Í viku 52 voru breytingar á aðlöguðu meðaltali líkamsþyngdar frá grunngildi fyrir dapagliflozin 5 mg miðað við lyfleysu -2,56 kg og -3,50 kg í hvorri rannsókn fyrir sig.

Hjartabilun

Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) var alþjóðleg, fjölsetra, slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með hjartabilun (New York Heart Association [NYHA] flokkar II-IV) með skertu útfallsbroti (útfallsbrot vinstri slegils [LVEF] \leq 40%) til að ákvarða verkun dapagliflozins samanborið við lyfleysu, þegar því er bætt við hefðbundna bakgrunnsmeðferð, á tíðni dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms og versnandi hjartabilun.

Af 4.744 sjúklingum var 2.373 slembiraðað til að fá dapagliflozin 10 mg og 2.371 fékk lyfleysu og var miðgildi eftirfylgnitíma 18 mánuðir. Meðalaldur sjúklingaþýðis var 66 ár, 77% voru karlar.

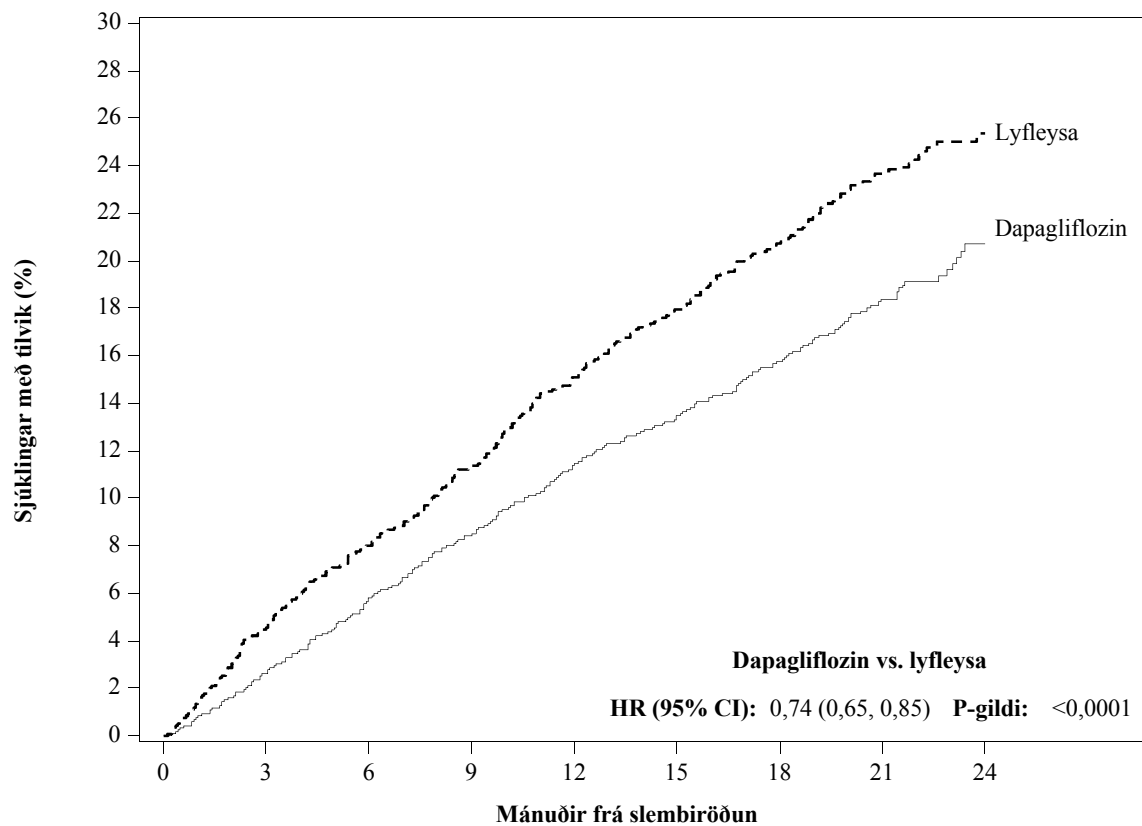
Við upphaf voru 67,5% sjúklinganna flokkaðir sem NYHA flokkur II, 31,6% sem flokkur III og 0,9% sem flokkur IV, miðgildi LVEF var 32%, 56% hjartabilananna voru vegna blóðþurrðar, 36% voru ekki vegna blóðþurrðar og 8% voru af óþekktum orsökum. Í báðum meðferðarhópum voru 42% sjúklinga með sögu um sykursýki af tegund 2 og til viðbótar töldust 3% sjúklinga í báðum hópum vera með sykursýki af tegund 2 byggt á $HbA1c \geq 6,5\%$ bæði við skráningu í rannsóknina og við slembiröðun. Sjúklingar fengu hefðbundna meðferð; 94% sjúklinga fengu ACE-hemil, angíótensínblokka eða angíótensín viðtaka-nepirilýsín hemil (ARNI, 11%), 96% fengu betablokka, 71% fengu saltsteraviðtakablokka (MRA), 93% fengur þvagræsilyf og 26% voru með ígræðanlegt tæki.

Sjúklingar með $eGFR \geq 30$ ml/mín./1,73 m² við skráningu tóku þátt í rannsókninni. eGFR var að meðaltali 66 ml/mín./1,73 m², hjá 41% sjúklinga var $eGFR < 60$ ml/mín./1,73 m² og hjá 15% var $eGFR < 45$ ml/mín./1,73 m².

Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms og versnandi hjartabilun

Dapagliflozin hafði yfirburði yfir lyfleysu hvað varðar að koma í veg fyrir samsetta aðalendapunktinn sem var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar eða bráðaheimsókn vegna hjartabilunar (HR 0,74 [95% CI 0,65; 0,85], $p < 0,0001$). Áhrifin sáust snemma og þau héldust út rannsóknina (mynd 3).

Mynd 3: Tími fram að fyrsta tilviki samsetningarinnar dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar eða bráðaheimsókn vegna hjartabilunar



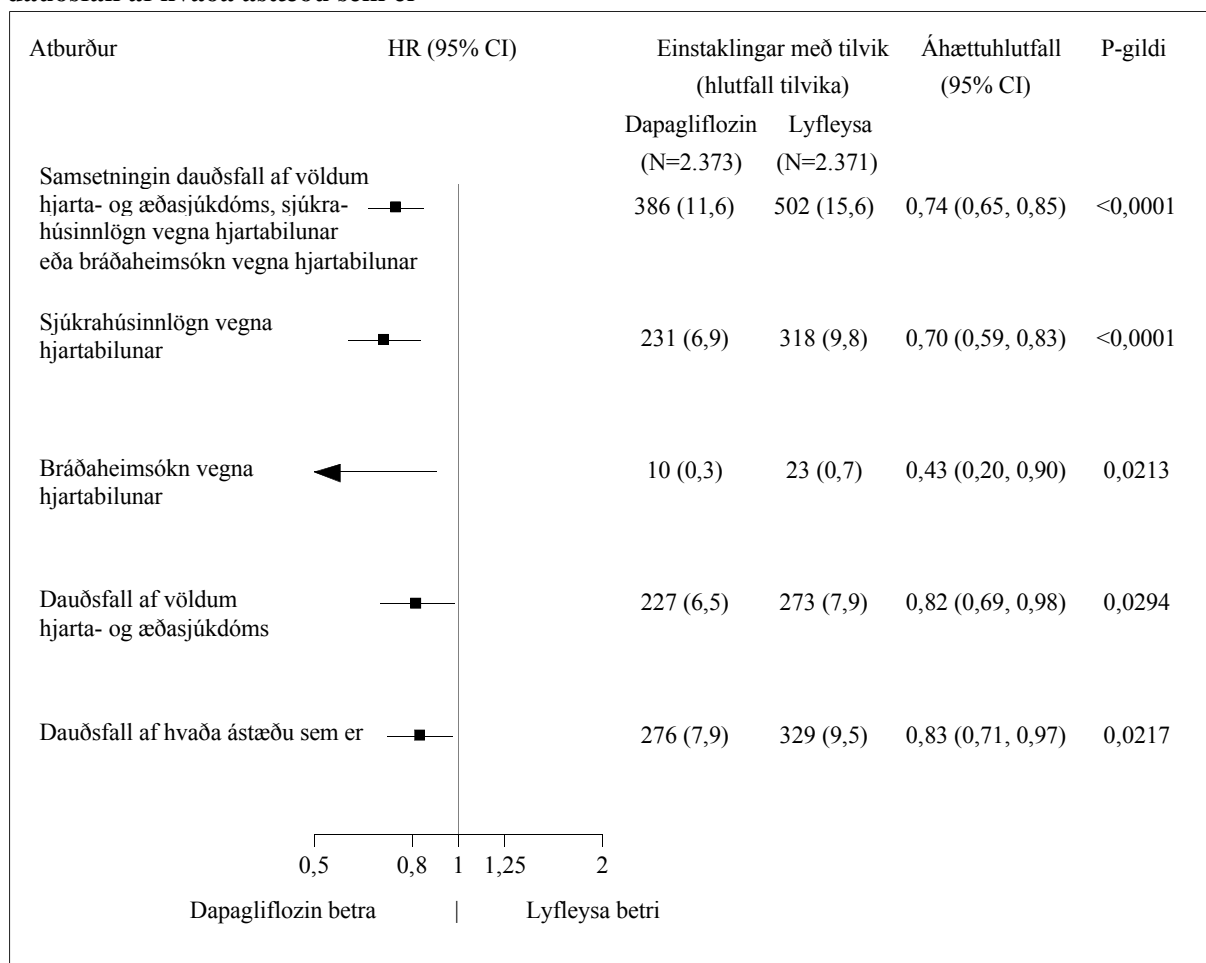
Sjúklingar í hættu

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

Bráðaheimsókn vegna hjartabilunar sem skilgreind sem skyndilegt, ófyrirséð, metið af lækni, t.d. á bráðadeild og sem þarfnaðist meðferðar við versnandi hjartabilun (annað en eingöngu aukning á þvagræsilyfjum til inntöku). Sjúklingar í hættu er fjöldi sjúklinga í hættu við upphaf tímabilsins.

Allir þrír þættir samsetta aðalendapunktsins áttu, hver fyrir sig, þátt í meðferðarhrifunum (mynd 4). Um fáar bráðaheimsóknir vegna hjartabilunar var um að ræða.

Mynd 4 Meðferðaráhrif fyrir samsetta aðalendapunktinn, þá þætti sem hann nær yfir, og dauðsfall af hvaða ástæðu sem er



Bráðaeimsókn vegna hjartabilunar sem skilgreind sem skyndilegt, ófyrirséð, metið af lækni, t.d. á bráðadeild og sem þarfnæðist meðferðar við versnandi hjartabilun (annað en eingöngu aukning á þvagræsilyfjum til inntöku). Fjöldi fyrstu tilvika fyrir staka þætti er raunverulegur fjöldi fyrstu tilvika fyrir stöku þættina og er ekki uppreiknað gildi fyrir fjölda tilvika fyrir samsettan endapunkt. Hlutfall tilvika er sett fram sem fjöldi einstaklinga með tilvik á hver 100 sjúklingaár eftirfylgni. p-gildi fyrir staka þætti og dauðsfall af hvaða ástæðu sem er eru óveruleg.

Dapagliflozin dró einnig úr heildarfjölda sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar (fyrstu og endurtekinnna) og dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóms; í dapagliflozinhópnum voru 567 tilvik samanborið við 742 tilvik í lyfleysuhópnum (tíðnihlutfall 0,75 [95% CI 0,65; 0,88]; p=0,0002).

Ávinningur meðferðar með dapagliflozini sást hjá sjúklingum með hjartabilun, bæði með sykursýki af tegund 2 og án sykursýki. Dapagliflozin lækkaði samsetta aðalendapunktinn tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóms og versnandi hjartabilun og var áhættuhlutfall 0,75 (95% CI 0,63; 0,90) hjá sjúklingum með sykursýki og 0,73 (95% CI 0,60; 0,88) hjá sjúklingum sem voru ekki með sykursýki.

Ávinningur meðferðar með dapagliflozini fram yfir lyfleysu hvað varðar aðalendapunktinn var einnig í samræmi í öðrum lykilundirhópum, þ.m.t. samhliðameðferð við hjartabilun, nýrnastarfsemi (eGFR), aldur, kyn og landsvæði.

Niðurstöður frá sjúklingi – einkenni hjartabilunar

Meðferðaráhrif dapagliflozins á einkenni hjartabilunar voru metin með Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), sem magngreinir tíðni og alvarleika einkenna hjartabilunar, þ.m.t. þreytu, bjúg í útlimum, mæði og leguandköf (orthopnoea). Skorið er á bilinu 0 til 100, þar sem hærri tala þýðir betra heilsufarsástand.

Meðferð með dapagliflozini leiddi til tölfræðilega marktæks og klínískt mikilvægs ávinnings samanborið við lyfleysu hvað varðar einkenni hjartabilunar, mælt með breytingu á KCCQ-TSS frá upphafsgildi að mánuði 8, (árangurshlutfall 1,18 [95% CI 1,11; 1,26]; $p < 0,0001$). Bæði tíðni einkenna og alvarleiki einkenna áttu þátt í niðurstöðunum. Ávinningur sást bæði hvað varðar minni einkenni hjartabilunar og í því að koma í veg fyrir að einkenni hjartabilunar versni.

Í greiningum á þeim sem svöruðu meðferð (responder analyses) var hlutfall sjúklinga með klínískt mikilvæga bætingu á KCCQ-TSS frá upphafsgildi í mánuði 8, skilgreind sem 5 punktar eða meira, hærra hjá dapagliflozinhópnum samanborið við lyfleysu. Hlutfall sjúklinga með klínískt mikilvæga versnun, skilgreind sem 5 punktar eða meira, var lægra hjá dapagliflozinhópnum samanborið við lyfleysu. Ávinningur dapagliflozins hélst áfram þegar strangari markviðmiðunum var beitt fyrir stærri klínískt mikilvægar breytingar (tafla 12).

Tafla 12 Fjöldi og hlutfall sjúklinga með klínískt mikilvæga bætingu og versnun á KCCQ-TSS eftir 8 mánuði

Breyting frá grunn-gildi eftir 8 mánuði:	Dapagliflozin 10 mg n^a=2086	Lyfleysa n^a=2062		
Bæting	n (%) bæting^b	n (%) versun^b	Líkindahlutfall^c (95% CI)	p-gildi^f
≥ 5 punktar	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 punktar	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 punktar	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Versnun	n (%) versun^d	n (%) versun^d	Líkindahlutfall^e (95% CI)	p-gildi^f
≥ 5 punktar	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001
≥ 10 punktar	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001

^a Fjöldi sjúklinga með KCCQ-TSS eða sem létust fyrir mánuð 8.

^b Fjöldi sjúklinga með bætingu sem var að minnsta kosti 5, 10 eða 15 punktar frá upphafsgildi. Sjúklingar sem létust fyrir gefinn tímapunkt eru taldir sem ekki bæting.

^c Fyrir bætingu er líkindahlutfall > 1 dapagliflozin 10 mg í hag.

^d Fjöldi sjúklinga með versnun sem var að minnsta kosti 5 eða 10 punktar frá upphafsgildi. Sjúklingar sem létust fyrir gefinn tímapunkt eru taldir sem versun.

^e Fyrir versnun er líkindahlutfall < 1 dapagliflozin 10 mg í hag.

^f p-gildi eru óveruleg.

Nýrnakvilli

Fá tilvik af samsetta endapunktinum með tilliti til nýrna komu fram (staðfest viðvarandi $\geq 50\%$ eGFR lækkun, nýrnasjúkdómur á lokastigi eða dauðsfall af völdum nýrnasjúkdóms); tíðnin var 1,2% í dapagliflozinhópnum og 1,6% í lyfleysuhópnum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður á rannsóknum á dapagliflozini hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 og sykursýki af tegund 1 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á dapagliflozini hjá öllum undirhópum barna við að koma í veg fyrir hjartatilvik hjá sjúklingum með langvarandi hjartabilun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörð

Frásög

Dapagliflozin frásogast hratt og vel eftir inntöku. Hámarkspéttni dapagliflozins í plasma (C_{max}) náðist yfirleitt innan 2 klst. eftir inntöku á fastandi maga. Margfeldismeðaltal (geometric mean) C_{max} fyrir dapagliflozin við jafnvægi eftir 10 mg skammta af dapagliflozini einu sinni á sólarhring var 158 ng/ml og AUC_{τ} var 628 ng klst./ml. Nýting dapagliflozins eftir inntöku 10 mg skammts er 78%. Gjöf samhliða fituríkri máltíð lækkaði C_{max} dapagliflozins um allt að 50% og lengdi T_{max} um u.þ.b. 1 klst., en breytti ekki AUC í samanburði við fastandi ástand. Þessar breytingar eru ekki taldar hafa klínísku þýðingu. Því má gefa Forxiga með eða án fæðu.

Dreifing

Dapagliflozin er um það bil 91% próteinbundið. Próteinbinding breyttist ekki við mismunandi sjúkdómsástand (t.d. skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi). Meðal dreifingarrúmmál dapagliflozins við jafnvægi var 118 lítrar.

Umbrot

Dapagliflozin umbrotnar ítarlega, aðallega í umbrotsefnið dapagliflozin 3-O-glúkúróníð, sem er óvirkt umbrotsefni. Dapagliflozin 3-O-glúkúróníð eða önnur umbrotsefni stuðla ekki að lækkun glúkósa. Myndun dapagliflozin 3-O-glúkúróníðs verður fyrir tilstilli UGT1A9, ensíms í lifur og nýrum, og umbrot fyrir tilstilli CYP voru minniháttar úthreinsunarleið í mönnum.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) dapagliflozins í plasma var 12,9 klst. eftir inntöku staks skammts af dapagliflozini 10 mg hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðaltal heildar altækrar úthreinsunar dapagliflozins eftir gjöf í æð var 207 ml/mín. Dapagliflozin og skyld umbrotsefni skiljast aðallega út með þvagi og minna en 2% skiljast út sem óbreytt dapagliflozin. Eftir gjöf 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin skammts endurheimtust 96% af skammtinum, 75% í þvagi og 21% í hægðum. Í hægðum var um það bil 15% af skammtinum skilað út í upprunalegu formi.

Línulegt samband

Útsetning fyrir dapagliflozini jókst í réttu hlutfalli við aukinn dapagliflozin skammt, á skammtabilinu 0,1 til 500 mg og lyfjahlvörð breyttust ekki með tíma við endurtekna daglega skammta í allt að 24 vikur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Við jafnvægi (20 mg af dapagliflozini einu sinni á sólarhring í 7 daga), var meðalútsetning fyrir dapagliflozini, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og vægt, miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi (ákvarðað með úthreinsun íohexols úr plasma), 32%, 60%, og 87% hærri, talið í sömu röð, en hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 og eðlilega nýrnastarfsemi. Útskilnaður glúkósa í þvagi eftir 24-klst. við jafnvægi var mjög háður nýrnastarfsemi og 85, 52, 18 og 11 g af glúkósa/sólarhring voru skilin út hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 og eðlilega, vægt skerta, miðlungsmikið skerta og verulega skerta nýrnastarfsemi, talið í sömu röð. Áhrif blóðskilunar á útsetningu fyrir dapagliflozini eru ekki þekkt.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá einstaklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkar A og B) var meðal C_{max} dapagliflozins allt að 12% hærri og meðal AUC dapagliflozins allt að 36% hærri, samanborið við sambærilega heilbrigða einstaklinga í viðmiðunarhóp. Þessi munur var ekki talinn hafa klínísku þýðingu. Hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) var

meðal C_{max} dapagliflozins 40% hærra og meðal AUC dapagliflozins allt að 67% hærra en hjá sambærilegum heilbrigðum einstaklingum í viðmiðunarhóp.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Engin klínískt mikilvæg aukning er á útsetningu, byggt eingöngu á aldri, hjá einstaklingum allt að 70 ára. Hins vegar má búast við aukinni útsetningu vegna aldurstengdrar skerðingar á nýrnastarfsemi. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að draga ályktanir varðandi útsetningu hjá sjúklingum >70 ára.

Börn

Lyfjahlörf hjá börnum hafa ekki verið rannsökuð.

Kyn

Meðal AUC_{ss} fyrir dapagliflozin hjá konum var metið vera um 22% hærra en hjá körlum.

Kynþáttur

Enginn munur sem hafði klíniska þýðingu var á altækri útsetningu milli hvítra, þeldökkra og Asíubúa.

Líkamsþyngd

Útsetning fyrir dapagliflozini minnkaði með aukinni líkamsþyngd. Því getur útsetning hjá léttum sjúklingum verið nokkuð meiri og útsetning hjá þyngri sjúklingum verið nokkuð minni. Hins vegar var munur á útsetningu ekki talinn hafa klíniska þýðingu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni, krabbameinsvaldandi áhrifum og frjósemi. Dapagliflozin olli ekki myndun æxla, hvorki hjá músum né rottum, í þeim skammtastærðum sem voru prófaðar, í tveggja ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Bein lyfjagjöf dapagliflozins hjá ungum rottum sem eru nýhættar á spena og óbein útsetning á síðari hluta meðgöngu (tímabil sem svarar til annars og síðasta þriðjungs meðgöngu hvað varðar nýrnaþroska hjá mönnum) og þegar ungar eru á spena, tengjast hvert fyrir sig aukinni tíðni og/eða umfangi útvíkkana á nýrnaskjöldum og nýrnarpíplum hjá afkvæmum.

Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum rottum var greint frá útvíkkunum á nýrnaskjöldum og nýrnarpíplum við allar skammtastærðir þegar dapagliflozin var gefið ungum rottum frá aldrinum 21 daga til 90 daga; útsetning í rottuungum við lægsta skammt sem prófaður var, var ≥ 15 sinnum hærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn. Þessar niðurstöður voru tengdar við skammtaháða aukningu í þyngd nýrna og greinanlega nýrnastækkun sem komu fram við allar skammtastærðir. Útvíkkarir á nýrnaskjöldum og nýrnarpíplum sem komu fram hjá ungum rottum voru ekki gengnar að fullu til baka 1 mánuði eftir að lyfjagjöf var hætt.

Í aðskilinni rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu, fengu ungarfullar rottur lyfið frá og með 6. degi meðgöngu fram á 21. dag eftir got, og ungar voru óbeint útsettir *in vitro* og meðan þeir voru á spena. (Samhliða var gerð rannsókn á útsetningu dapagliflozins í mjólk og ungum.) Aukin tíðni eða alvarleiki útvíkkana á nýrnaskjöldum kom fram hjá fullorðnum afkvæmum mæðra sem fengu lyfið, þó aðeins við stærsta skammtinn sem var prófaður (í tengslum við útsetning fyrir dapagliflozini hjá mæðrum og ungum var 1.415 falt og 137 falt, talið í sömu röð, það gildi sem sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum). Frekari eiturverkanir á þroska takmörkuðust við skammtaháða lækun á þyngd unga, og komu einungis fram við skammta ≥ 15 mg/kg/sólarhring (í tengslum við útsetningu hjá ungum sem er ≥ 29 sinnum hærri en það sem sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum). Eiturverkanir hjá móður komu einungis fram við stærsta skammtinn sem var prófaður, og takmörkuðust við skammvinna lækun líkamsþyngdar og fæðuneyslu við skammtagjöf. Mörk þess að engar aukaverkanir á þroska koma fram (NOAEL), minnsti skammturinn sem var prófaður, eru tengd altækri

útsetningu hjá móður sem er um það bil 19 sinnum hærri en sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum.

Í viðbótarrannsóknnum á þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum og kaninum, var dapagliflozin gefið á tímabilum þegar mest líffæramyndun átti sér stað hjá hvorri tegund fyrir sig. Hvorki komu fram eiturvekanir hjá móður né á þroska hjá kaninum við alla skammta sem prófaðir voru; við stærsta skammtinn sem var prófaður var útsetning um það bil 1.191-falt hærri en sést við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum. Hjá rottum hafði dapagliflozin hvorki banvæn áhrif á fóstur né vanskapandi áhrif við útsetningu sem var allt að 1.441-falt sú útsetning sem sést við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460i)
Laktósi
Krospóvídón (E1202)
Kísiltvíoxíð (E551)
Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð

Pólývínýl alkóhól (E1203)
Títantvíoxíð (E171)
Makrogol 3350
Talkúm (E553b)
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál-þynnur
Pakkningar með 14, 28 og 98 filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum dagatalsþynnum.
Pakkningar með 30x1 og 90x1 filmuhúðaðri töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/795/001 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/002 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/003 98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/004 30 x 1 (stakskammta) filmuhúðuð tafla
EU/1/12/795/005 90 x 1 (stakskammta) filmuhúðuð tafla

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. nóvember 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. ágúst 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Forxiga 10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 10 mg af dapagliflozini.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 10 mg tafla inniheldur 50 mg af vatnsfríum laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Gular, tvíkúptar, um það bil 1,1 x 0,8 cm hornlína, demantslaga, filmuhúðaðar töflur með „10“ ígreipt í aðra hliðina og „1428“ ígreipt í hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sykursýki af tegund 2

Forxiga er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum með ófullnægjandi stjórn á sykursýki af tegund 2 til viðbótar við sérstakt mataræði og hreyfingu

- sem einlyfjameðferð þegar notkun metformíns er ekki talin henta vegna óþols.
- til viðbótar við önnur lyf til meðferðar á sykursýki af tegund 2.

Fyrir niðurstöður rannsókna með tilliti til samsettra meðferða, áhrifa á blóðsykursstjórn, aukaverkanir á hjarta og æðakerfi, og rannsóknabýði, sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1.

Hjartabilun

Forxiga er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum við langvarandi hjartabilun með einkennum og skertu útfallsbroti.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Sykursýki af tegund 2

Ráðlagður skammtur er 10 mg af dapagliflozini einu sinni á sólarhring.

Þegar dapagliflozin er notað samhliða insúlíni eða lyfjum sem örva insúlínseytingu, eins og súlfónýlúrealyfi, skal íhuga að minnka skammt insúlíns eða lyfs sem örvar insúlínseytingu til að minnka líkur á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Hjartabilun

Ráðlagður skammtur er 10 mg af dapagliflozini einu sinni á sólarhring.

Í DAPA-HF rannsókninni var dapagliflozin gefið samhliða öðrum meðferðum við hjartabilun (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Meðferð við sykursýki hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Þar sem blóðsykursverkun er háð nýrnastarfsemi skal ekki hefja meðferð með Forxiga til að bæta blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða [GRF] < 60 ml/mín. og stöðva skal meðferð ef GFR er viðvarandi undir 45 ml/mín. (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Ekki er þörf á skammtaaðlögun byggt á nýrnastarfsemi.

Meðferð við hjartabilun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun byggt á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Takmörkuð reynsla er af dapagliflozini sem meðferð við hjartabilun hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín.).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi er ráðlagður upphafsskammtur 5 mg. Ef hann þolist vel, má stækka skammtinn í 10 mg (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með sykursýki af tegund 1

Forxiga 10 mg er ekki ráðlagt sem meðferð við hjartabilun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 (sjá kafla 4.4).

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er ráðlögð aðlögun skammta á grundvelli aldurs.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun dapagliflozins hjá börnum á aldrinum 0 til <18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Forxiga má taka inn einu sinni á sólarhring, með eða án fæðu, hvenær dagsins sem er. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert nýrnastarfsemi

Meðferð við sykursýki

Verkun dapagliflozins á blóðsykur er háð nýrnastarfsemi, og verkun er minni hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og er líklega engin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2). Hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín.), komu fram aukaverkanir sem voru hækkun kreatíníns, fosförs, kalkkirtlahormóns og lágþrýstingur hjá hærra hlutfalli þeirra sem fengu dapagliflozin samanborið við lyfleysu.

Til að bæta blóðsykursstjórn í meðferð við sykursýki skal ekki hefja meðferð með Forxiga hjá sjúklingum með GRF < 60 ml/mín. og stöðva skal meðferð ef GFR er viðvarandi undir 45 ml/mín. Forxiga hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín.) eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Ráðlagt er að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi samkvæmt eftirfarandi:

- Áður en meðferð með dapagliflozini hefst og að minnsta kosti árlega eftir það (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Áður en samhliða meðferð með lyfjum, sem geta skert nýrnastarfsemi, hefst og reglulega eftir það.
- Að minnsta kosti 2 til 4 sinnum á ári ef GFR < 60 ml/mín.

Meðferð við hjartabilun

Takmörkuð reynsla er af dapagliflozini sem meðferð við hjartabilun hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín.).

Hjá sjúklingum sem fá dapagliflozin bæði við hjartabilun og sykursýki af tegund 2 skal íhuga viðbótarblóðsykurslækkandi meðferð ef GFR fer ítrekað undir 45 ml/mín.

Skert lifrarstarfsemi

Takmörkuð reynsla er af notkun í klínískum rannsóknum, hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Útsetning fyrir dapagliflozini eykst hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Notkun hjá sjúklingum í hættu á blóðrúmmálsskerðingu og/eða lágbrýstingi

Í klínískum rannsóknum kom fram að vegna verkunar sinnar, eykur dapagliflozin þvagræsinguna sem getur valdið vægri blóðþrýstingslækkun (sjá kafla 5.1). Þetta getur verið greinilegra hjá sjúklingum með mjög háa blóðsykursþéttni.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum þar sem lækkun blóðþrýstings af völdum dapagliflozins getur verið varhugaverð, eins og hjá sjúklingum sem taka blóðþrýstingslækkandi lyf með sögu um lágbrýsting eða hjá öldruðum sjúklingum.

Ef upp koma tilfallandi sjúkdómar sem geta leitt til blóðrúmmálsskerðingar (t.d. sjúkdómur í meltingarfærum), er ráðlagt að hafa náð eftirlit með vökvajafnvægi (t.d. líkamsskoðun, blóðþrýstingsmælingar, blóðþróf þ.m.t. blóðkornaskil og eftirlit með blóðsöltum). Ráðlagt er að gera tímabundið hlé á dapagliflozini meðferð hjá sjúklingum sem verða fyrir blóðrúmmálsskerðingu, þar til vökvajafnvægi hefur náðst (sjá kafla 4.8).

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

Gæta á varúðar við notkun SGLT2-hemla (sodium glucose co-transporter-2) hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki. Sjúklingar sem geta verið í aukinni hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki eru sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 1, sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lágt gildi C-peptíða eða ónæmistengda sykursýki hjá fullorðnum (LADA) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóma sem leiða til takmarkaðrar fæðuinntöku eða verulegrar vökvapurrdar, sjúklingar þar sem insúlínkammtar hafa verið minnkaðir og sjúklingar með aukna insúlínþörf vegna bráðra veikinda, skurðaðgerðar eða áfengismisnotkunar.

Hafa verður í huga hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki ef ósértæk einkenni koma fram, svo sem ógleði, uppköst, lystarleysi, kviðverkir, mikill þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óvanaleg þreyta eða syfja. Tafarlaust skal meta sjúklinga með tilliti til ketónblóðsýringar ef þeir fá þessi einkenni, óháð blóðsykursgildum.

Áður en meðferð með dapagliflozini er hafin skal fara yfir þætti í sjúkrasögu sjúklings sem gætu aukið hættu á ketónblóðsýringu.

Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem leggjast inn á sjúkrahús vegna stórra aðgerða eða skyndilegra alvarlegra veikinda. Ráðlagt er að fylgjast með ketóngildum hjá þessum sjúklingum. Ketóngildi á frekar að mæla í blóði en í þvagi. Hefja má meðferð með dapagliflozini aftur þegar ketóngildi eru eðlileg og ástand sjúklings er orðið stöðugt.

Sykursýki af tegund 2

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum ketónblóðsýringar af völdum sykursýki, þ.á m. lífshættulegum og banvænum tilvikum, hjá sjúklingum á meðferð með SGLT2-hemlum, m.a. dapagliflozini. Í nokkrum tilvikum hefur birtingarmynd ástandsins verið ódæmigerð með aðeins meðalmikilli hækkun blóðsykursgilda, undir 14 mmól/l (250 mg/dl).

Hætta skal tafarlaust meðferð með dapagliflozini hjá sjúklingum með grun um eða greiningu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Ekki er ráðlagt að hefja aftur meðferð með SGLT2-hemli hjá sjúklingum sem áður hafa fengið ketónblóðsýringu af völdum sykursýki á meðan þeir voru á meðferð með SGLT2-hemli, nema annar skýr orsakabáttur hafi verið greindur og hann lagfærður.

Sykursýki af tegund 1

Í rannsóknum á sykursýki af tegund 1 með dapagliflozini var algengt að greint væri frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki. Dapagliflozin 10 mg á ekki að nota hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik drepmyndandi fellsbólgu í spöng (einnig kallað Fourniers drep) hjá sjúklingum af báðum kynjum sem taka SGLT2-hemla (sjá kafla 4.8). Þetta er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun sem getur verið lífshættuleg og þarfnast skurðaðgerðar og sýklalyfjameðferðar.

Sjúklingum skal ráðlagt að leita til læknis ef þeir finna fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða spangarsvæði (perineal area) ásamt hita eða lasleika. Hafa verður í huga að annaðhvort sýking í þvag- og kynfærum eða graftarkýli við spöng geta verið undanfari drepmyndandi fellsbólgu. Ef grunur vaknar um drepmyndandi fellsbólgu (Fourniers drep) á að hætta meðferð með Forxiga og hefja tafarlaust meðferð (þ.m.t. sýklalyfjameðferð og skurðaðgerð) við fellsbólgu.

Þvagfærasýkingar

Útskilnaður glúkósa með þvagi getur tengst aukinni hættu á þvagfærasýkingu. Þess vegna skal íhuga tímabundið hlé á dapagliflozin meðferð þegar verið er að meðhöndla nýraskjóðubólgu eða þvaggraftarsótt (urosepsis).

Aldraðir (>65 ára)

Aldraðir sjúklingar geta verið í meiru hættu á blóðrúmmálsskerðingu og eru líklegri til að vera á meðferð með þvagræsilyfjum.

Meiri líkur eru á að aldraðir sjúklingar séu með skerta nýrnastarfsemi, og/eða séu á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem geta valdið breytingum á nýrnastarfsemi, eins og angíótensín breytiensíms (ACE)-hemlum eða angíótensín II viðtakablokkum. Sömu ráðleggingar varðandi nýrnastarfsemi eiga við um aldraða sjúklinga og alla sjúklinga (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Hjartabilun

Reynsla af notkun dapagliflozins hjá einstaklingum með hjartabilun af NYHA flokki IV er takmörkuð.

Aflimun neðri útlims

Aukning á tilvikum aflimunar neðri útlims (fyrst og fremst tá) hefur sést í langtíma klínískum rannsóknum á sykursýki af tegund 2 með SGLT2 hemlum. Ekki er hægt að draga ályktun um hvort þetta eru áhrif tengd öllum lyfjaflokknum. Mikilvægt er að veita sjúklingum með sykursýki ráðgjöf um reglubundna fyrirbyggjandi umhirðu fóta.

Þvagpróf

Vegna verkunar lyfsins eru próf fyrir glúkósa í þvagi jákvæð hjá sjúklingum sem taka Forxiga.

Laktósi

Töflurnar innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamilliverkanir

Þvagræsilyf

Dapagliflozin getur aukið þvagræsiáhrif thiazíða og hávirknipvagræsilyfja og geta aukið hættu á vökvaskorti og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

Insúlín og lyf sem örva insúlínseytingu

Insúlín og lyf sem örva insúlínseytingu, eins og súlfónýlúrealyf, valda blóðsykursfalli. Til þess að draga úr hættu á blóðsykursfalli getur því þurft að nota minni skammta af insúlíni eða lyfi sem örvar insúlínseytingu, þegar það er notað samhliða dapagliflozini hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Lyfjahvarfamilliverkanir

Umbrot dapagliflozins verða fyrst og fremst vegna glúkúróníðtengingar fyrir tilstilli UDP glúkúrónósýltransferasa 1A9 (UGT1A9).

Í *in vitro* rannsóknum hamlaði dapagliflozin ekki cýtókróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, eða örvaði CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4. Þess vegna er ekki talið að dapagliflozin breyti úthreinsun lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma.

Áhrif annarra lyfja á dapagliflozin

Rannsóknir á milliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum, sem aðallega voru með stakskammtasniði, benda til þess að lyfjahvörf dapagliflozins breytist ekki við metformín, pioglitazon, sitagliptín, glimepiríð, voglibos, hýdróklóróthíazíð, bumetaníð, valsartan eða simvastatín.

Eftir samhliða gjöf dapagliflozins og rifampícins (örvi ýmissa virkra flutnings- og umbrotsensíma) sást 22% minnkun á altækri útsetningu (AUC) fyrir dapagliflozini, en án klínískt mikilvægra áhrifa á 24-klst. úthreinsun glúkósa með þvagi. Skammtaáðlögun er ekki ráðlögð. Ekki er búið við klínískum áhrifum, sem skipta máli, með öðrum örvum (t.d. karbamazepíni, fenýtóíni, fenóbarbitáli).

Eftir samhliða gjöf dapagliflozins og mefenamícsýru (UGT1A9 hemill) sást 55% aukning á altækri útsetningu fyrir dapagliflozini, en engin klínískt mikilvæg áhrif á 24-klst. úthreinsun glúkósa með þvagi. Skammtaáðlögun er ekki ráðlögð.

Áhrif dapagliflozins á önnur lyf

Í rannsóknum á milliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum, sem aðallega voru með stakskammtasniði, breytti dapagliflozin ekki lyfjahvörfum metformins, pioglitazons, sitagliptins, glimepiríðs, hýdróklóróthíazíðs, bumetaníðs, valsartans, digoxins (P-gp hvarfefni) eða warfarins (S-warfarin, CYP2C9 hvarfefni), eða blóðsegaleysandi verkun warfarins samkvæmt INR mælingu. Samsett meðferð með stökum 20 mg skammti af dapagliflozini og simvastatini (CYP3A4 hvarfefni) leiddi til 19% aukningar á AUC simvastatins og 31% aukningar á AUC simvastatin síru. Þessi aukning á útsetningu fyrir simvastatini og simvastatin síru er ekki álitin hafa klíniska þýðingu.

Truflanir á mælingu á vatnsfríu 1,5-glúsítóli (1,5-anhydroglucitol (AG))

Ekki er mælt með að fylgjast með blóðsykursstjórn með mælingu á 1,5-AG vegna þess að mælingar á 1,5-AG eru óreiðanlegar sem mælikvarði á blóðsykursstjórn hjá sjúklingum sem nota SGLT2 hemla. Mælt er með notkun annarra aðferða til að fylgjast með blóðsykursstjórn.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun dapagliflozins á meðgöngu. Rannsóknir á rottum hafa sýnt eiturverkun á þroska nýrna á tímabili sem svarar til annars og síðasta þriðjungs meðgöngu hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Því er ekki mælt með notkun dapagliflozins á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu.

Ef þungun er staðfest skal stöðva meðferð með dapagliflozini.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort dapagliflozin og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturverkun hjá dýrum sýna að dapagliflozin/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk og jafnframt lyfjafræðileg áhrif á afkvæmi á spena (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Dapagliflozin á ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Áhrif dapagliflozins á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð. Hjá karl- og kvenkyns rottum hafði dapagliflozin engin áhrif á frjósemi í þeim skömmtum sem voru prófaðir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Forxiga hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vara skal sjúklinga við hættu á blóðsykursfalli þegar dapagliflozin er notað í samsettri meðferð með sulfónýlúrealyfi eða insúlíni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Sykursýki af tegund 2

Í klínískum rannsóknum á sykursýki af tegund 2 hafa yfir 15.000 sjúklingar fengið meðferð með dapagliflozini.

Frummat á öryggi og þoli var gert í fyrirfram skilgreindri heildargreiningu á 13 skammtíma (allt að 24 vikur) samanburðarrannsóknum með lyfleysu með 2.360 einstaklingum sem fengu meðferð með dapagliflozini 10 mg og 2.295 fengu lyfleysu.

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (DECLARE rannsókn, sjá kafla 5.1) fengu 8.574 sjúklingar dapagliflozin 10 mg og 8.569 fengu lyfleysu þar sem miðgildistími útsetningar var 48 mánuðir. Alls var útsetning fyrir dapagliflozini 30.623 sjúklingaár.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í öllum klínísku rannsóknum voru sýkingar í kynfærum.

Hjartabilun

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar hjá sjúklingum með hjartabilun með skertu útfallsbroti (DAPA-HF rannsókn) fengu 2.368 sjúklingar dapagliflozin 10 mg og 2.368 fengu lyfleysu þar sem miðgildistími útsetningar var 18 mánuðir. Í sjúklingaþýðinu voru sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og án sykursýki, og sjúklingar með eGFR ≥ 30 ml/mín./1,73 m².

Heildaröryggi dapagliflozins hjá einstaklingum með hjartabilun var í samræmi við þekkt öryggi dapagliflozins.

Tafla með aukaverkunum

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og við eftirlit eftir markaðssetningu hafa eftirfarandi aukaverkanir komið fram. Engar þeirra reyndust skammtaháðar. Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér fyrir neðan eru flokkaðar eftir tíðni og líffærakerfum. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1. Aukaverkanir í klínískum samanburðarrannsóknum^a með lyfleysu og eftir markaðssetningu

Líffærakerfi	Mjög algengar*	Algengar*	Sjaldgæfar**	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>		Skapa- og leggangabólga, húfubólga (balanitis), og tengdar sýkingar í kynfærum ^{*,b,c} Þvagfærasýking ^{*,b,d}	Sveppasýking ^{**}		Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep) ^{b,i}
<i>Efnaskipti og næring</i>	Blóðsykursfall (við notkun samhliða súlfónýlúrealyfi eða insúlíni) ^b		Blóðrúmmálsskerðing ^{b,e} Þorsti ^{**}	Ketónblóðsýring af völdum sykursýki (þegar notað við sykursýki af tegund 2) ^{b,i,k}	
<i>Taugakerfi</i>		Sundl			
<i>Meltingarfæri</i>			Hægðatregða ^{**} Munnþurrkur ^{**}		
<i>Húð og undirhúð</i>		Útbrot [†]			Ofnæmisjúgur
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>		Bakverkur [*]			

<i>Nýru og þvagfæri</i>		Þvaglátstregða Ofsamiga ^{*,f}	Næturmiga ^{**}		
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			Kláði í sköpum og leggöngum ^{**} Kláði í kynfærum ^{**}		
<i>Rannsóknaniðu rstöður</i>		Hækkun blóðkornaskila ^g Minnkuð kreatínin-úthreinsun við upphafsmeðferð ^b Blóðfiturösku ^h	Aukning á kreatínini í blóði við upphafsmeðferð ^{**b} Aukning þvagefnis í blóði ^{**} Þyngdartap ^{**}		

^aTaflan sýnir upplýsingar varðandi allt að 24 vikna meðferð (skammtíma) burstséð frá neyðarmeðferð til að leiðrétta blóðsykur.

^bSjá viðeigandi undirkafla varðandi nánari upplýsingar.

^cSkapa- og leggangabólga, húfubólga (balanitis), og tengdar sýkingar í kynfærum, eiga t.d. við um fyrirfram skilgreindu hugtökin: sveppasýking í sköpum og kynfærum, sýking í leggöngum, húfubólga, sveppasýking í kynfærum, hvítsveppasýking í sköpum og leggöngum, skapa- og leggangabólga, hvítsveppasýking í húfu, hvítsveppasýking í kynfærum, sýking í kynfærum, sýking í kynfærum karla, reðursýking, skapabólga, skapabólga vegna bakteríusýkingar, graftarkýli á sköpum.

^dÞvagfærasýking felur í sér eftirfarandi hugtök, raðað eftir tíðni: þvagfærasýking, blöðrubólga, þvagfærasýking af völdum kóligerla, þvag- og kynfærasýking, nýra- og skjóðubólga, blöðruþríhrymubólga, þvagrásarbólga, nýrnasýking og blöðruhálskirtilsbólga.

^eBlöðrúmmálsskerðing felur t.d. í sér fyrirfram skilgreindu hugtökin: vökvaskortur, blóðmagnsskortur, lágþrýstingur.

^fOfsamiga felur í sér hugtökin: óeðlilega tíð þvaglát, ofmiga, aukinn þvagútskilnaður.

^gMeðalbreytingar frá grunnildi á blóðkornaskilum voru 2,30% fyrir dapagliflozin 10 mg á móti -0,33% fyrir lyfleysu. Tilkynnt var um blóðkornaskilagildi > 55% hjá 1,3% þátttakenda sem fengu dapagliflozin 10 mg á móti 0,4% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

^hMeðalbreyting á prósentugildi frá grunnildi fyrir dapagliflozin 10 mg á móti lyfleysu, talið í sömu röð, var: heildarkólesteról 2,5% á móti 0,0%; HDL kólesteról 6,0% á móti 2,7%; LDL kólesteról 2,9% á móti -1,0%; þriglýseríð -2,7% á móti -0,7%.

ⁱSjá kafla 4.4

^jAukaverkunin kom fram við eftirlit eftir markaðssetningu. Útbrot fela í sér eftirfarandi hugtök, talin upp eftir tíðni í klínískum rannsóknum: útbrot, útbreidd útbrot, útbrot með kláða, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, útbrot með graftarbólum, blöðruútbrot og roðaútbrot. Í klínískum rannsóknum með virkum samanburði og lyfleysu (dapagliflozin, N=5.936, allur viðmiðunarhópur, N=3.403), var tíðni útbrot fyrir dapagliflozin (1,4%) og allan viðmiðunarhóp (1,4%) svipuð.

^kGreint frá í rannsókn á áhrifum á hjarta og æðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (DECLARE). Tíðnin er byggð á árschlutfalli.

*Tilkynnt hjá $\geq 2\%$ þátttakenda og $\geq 1\%$ fleirum og a.m.k. 3 fleiri þátttakendum sem fengu dapagliflozin 10 mg samanborið við lyfleysu.

**Tilkynnt af rannsakanda sem hugsanlega tengt, líklega tengt eða tengt rannsóknarmeðferð og tilkynnt hjá $\geq 0,2\%$ þátttakenda og $\geq 0,1\%$ fleirum og að minnsta kosti 3 fleiri þátttakendum sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini 10 mg samanborið við lyfleysu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Skapa- og leggangabólga, húfubólga og tengdar sýkingar í kynfærum

Í sameinuðum öryggisupplýsingum úr rannsóknunum 13 var greint frá skapa- og leggangabólgu, húfubólgu og tengdum sýkingum í kynfærum hjá 5,5% og 0,6% þátttakenda sem fengu dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð. Flestar sýkingarnar voru vægar til miðlungsslæmar og þátttakendur svöruðu hefðbundinni upphafsmeðferð og þær leiddu mjög sjaldan til stöðvunar dapagliflozinmeðferðar. Þessar sýkingar voru algengari hjá konum (8,4% fyrir dapagliflozin og 1,2% fyrir lyfleysu), og þátttakendur með fyrri sögu voru líklegri til að fá endurtekna sýkingu.

Í DECLARE rannsókninni var fjöldi sjúklinga með alvarlegu aukaverkanirnar sýkingar á kynfærum lítill og jafnt skipt á milli hópa: 2 sjúklingar í dapagliflozinhópnum og 2 í lyfleysuhópnum.

Í DAPA-HF rannsókninni greindi enginn sjúklingur frá alvarlegu aukaverkununum sýkingar í kynfærum í dapagliflozinhópnum og einn í lyfleysuhópnum. Það voru 7 (0,3%) sjúklingar með

aukaverkanir sem leiddu til stöðvunar meðferðar vegna sýkinga í kynfærum í dapagliflozinhópnum og enginn í lyfleysuhópnum.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá Fourniers drepum hjá sjúklingum sem nota SGLT2 hemla, þ.m.t. dapagliflozin (sjá kafla 4.4).

Í DECLARE rannsókninni með 17.160 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og þar sem miðgildi útsetningar var 48 mánuðir var greint frá alls 6 tilvikum af Fourniers drepum, einu í hópnum sem fékk dapagliflozin og 5 í lyfleysuhópnum.

Blóðsykursfall

Tíðni blóðsykursfalls var háð bakgrunnsmeðferð í klínísku rannsóknunum á sykursýki.

Fyrir rannsóknir á dapagliflozini sem einlyfjameðferð, sem viðbótarmeðferð við metformin eða sem viðbótarmeðferð við sitagliptin (með eða án metformins) var tíðni minni háttar tilvika blóðsykursfalls svipuð (< 5%) í meðferðarhópnum, þ.m.t. í lyfleysuhópnum fyrir allt að 102 vikna meðferð. Í öllum rannsóknunum voru meiri háttar tilvik blóðsykursfalls sjaldgæf og sambærileg milli hópa sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini eða lyfleysu. Í rannsóknunum með viðbótarmeðferð við súlfónýlúrealyf og viðbótarmeðferð við insúlín var tíðni blóðsykursfalls hærri (sjá kafla 4.5).

Í rannsókn á viðbótarmeðferð við glimepiríð, í viku 24 og 48, var oftast greint frá minni háttar tilvikum blóðsykursfalls í hópnum sem meðhöndlaður var með dapagliflozini 10 mg ásamt glimepiríði (6,0% og 7,9%, talið í sömu röð) en í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt glimepiríði (2,1% og 2,1%, talið í sömu röð).

Í rannsókn á viðbótarmeðferð við insúlín hafði verið greint frá tilvikum alvarlegs blóðsykursfalls hjá 0,5% og 1,0% einstaklinga sem fengu meðferð með dapagliflozini 10 mg ásamt insúlíni, í 24. viku og 104. viku, talið í sömu röð, og hjá 0,5% einstaklinga sem fengu meðferð með lyfleysu ásamt insúlíni, í 24. viku og 104. viku. Í 24. viku hafði verið greint frá vægum tilvikum blóðsykursfalls hjá 40,3% einstaklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg ásamt insúlíni og hjá 53,1% einstaklinga í 104. viku, í 24. viku hafði verið greint frá vægum tilvikum blóðsykursfalls hjá 34,0% einstaklinga sem fengu lyfleysu ásamt insúlíni og hjá 41,6% einstaklinga í 104. viku.

Í rannsókn á viðbótarmeðferð við metformin og súlfónýlúrealyf í allt að 24 vikur, var ekki greint frá meiriháttar tilvikum blóðsykursfalls. Greint var frá minni háttar blóðsykursfalli hjá 12,8% einstaklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg ásamt metformini og súlfónýlúrealyfi og hjá 3,7% einstaklinga sem fengu lyfleysu ásamt metformini og súlfónýlúrealyfi.

Í DECLARE rannsókninni varð ekki vart við aukna hættu á alvarlegu blóðsykursfalli við meðferð með dapagliflozini samanborið við lyfleysu. Greint var frá alvarlegum tilvikum blóðsykursfalls hjá 58 (0,7%) sjúklingum sem fengu dapagliflozin og 83 (1,0%) sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Í DAPA-HF rannsókninni var greint frá tilvikum alvarlegs blóðsykursfalls hjá 4 (0,2%) sjúklingum, bæði í hópnum sem fékk dapagliflozin og í hópnum sem fékk lyfleysu og einungis hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Blóðrúmmálsskerðing

Í sameinuðum öryggisupplýsingum úr rannsóknunum 13 var tilkynnt um tilvik sem benda til blóðrúmmálsskerðingar (þ.m.t. tilkynningar um vökvaskort, blóðmagnsskort eða lágþrýsting) voru tilkynnt hjá 1,1% og 0,7% þátttakenda sem fengu dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð; alvarleg tilvik komu fyrir hjá < 0,2% þátttakenda og var jafnvægi milli tilkynninga í dapagliflozin 10 mg og lyfleysu hópnum (sjá kafla 4.4).

Í DECLARE rannsókninni var fjöldi sjúklinga með tilvik sem benda til blóðrúmmálsskerðingar jafnt skipt á milli meðferðarhópa: 213 (2,5%) í dapagliflozinhópnum og 207 (2,4%) í lyfleysuhópnum. Greint var frá alvarlegum aukaverkunum hjá 81 (0,9%) í dapagliflozinhópnum og 70 (0,8%) í

lyfleysuhópnum. Yfirleitt var fjöldi tilvika svipaður hjá meðferðarhópnum með tilliti til allra undirhópa hvað varðar aldur, notkun þvagaræsilyfja, blóðþrýsting og notkun angíótensín breytiensím (ACE)-hemla/angíótensín II viðtakablokka (ARB). Hjá sjúklingum með upphafsgildi eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² voru 19 tilvik alvarlegra aukaverkana sem bentu til blóðrúmmálsskerðingar í dapagliflozinhópnum og 13 tilvik í lyfleysuhópnum.

Í DAPA-HF rannsókninni var fjöldi sjúklinga með tilvik sem benda til blóðrúmmálsskerðingar 170 (7,2%) í dapagliflozinhópnum og 153 (6,5%) í lyfleysuhópnum. Það voru færri sjúklingar með alvarleg einkenni sem bentu til blóðrúmmálsskerðingar í dapagliflozinhópnum (23 [1,0%]) samanborið við lyfleysuhópinn (38 [1,6%]). Niðurstöður voru svipaðar óháð hvort sykursýki var til staðar í upphafi og eGFR í upphafi.

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2

Í DECLARE rannsókninni, þar sem miðgildi útsetningar var 48 mánuðir, var greint frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá 27 sjúklingum sem fengu dapagliflozin 10 mg og 12 sjúklingum í lyfleysuhópnum. Tilvikin dreifðust jafnt yfir rannsóknartímabilið. Af þeim 27 sjúklingum með ketónblóðsýringu af völdum sykursýki í dapagliflozinhópnum voru 22 á meðferð með insúlíni samhliða þegar tilvikið kom fram. Áhættuþættir ketónblóðsýringar af völdum sykursýki voru eins og gert var ráð fyrir hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (sjá kafla 4.4).

Í DAPA-HF rannsókninni var greint frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá 3 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 í dapagliflozinhópnum og engum í lyfleysuhópnum.

Þvagfærasýkingar

Í sameinuðum öryggisupplýsingum úr rannsóknunum 13 var oftast greint frá þvagfærasýkingum fyrir dapagliflozin 10 mg samanborið við lyfleysu (4,7% á móti 3,5%, talið í sömu röð, sjá kafla 4.4). Flestar sýkingarnar voru vægar til miðlungsslæmar, og þátttakendur svöruðu hefðbundinni upphafsmeðferð og þær leiddu mjög sjaldan til stöðvunar dapagliflozin meðferðar. Þessar sýkingar voru algengari hjá konum, og þátttakendur með fyrri sögu voru líklegri til að fá endurtekna sýkingu.

Í DECLARE rannsókninni var sjaldnar greint frá alvarlegum þvagfærasýkingum með dapagliflozini 10 mg samanborið við lyfleysu, 79 (0,9%) tilvik samanborið við 109 (1,3%) tilvik.

Í DAPA-HF rannsókninni var fjöldi sjúklinga með alvarlega aukaverkun vegna þvagfærasýkingar 14 (0,6%) í dapagliflozinhópnum og 17 (0,7%) í lyfleysuhópnum. Það voru 5 (0,2%) sjúklingar með aukaverkanir sem leiddu til stöðvuna meðferðar vegna þvagfærasýkinga bæði í dapagliflozin- og lyfleysuhópnum.

Kreatínín-aukning

Aukaverkanir í tengslum við aukningu kreatíníns voru dregnar saman í hóp (t.d. minnkuð úthreinsun kreatíníns úr nýrum, skert nýrnastarfsemi, aukið kreatínín í blóði og minnkaður gaukulsunarhraði). Í sameinuðum öryggisupplýsingum úr rannsóknunum 13 var tilkynnt um einhverjar þessara aukaverkana hjá 3,2% sjúklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg og 1,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi eða væga skerðingu (grunnngildi eGFR ≥ 60 ml/mín./1,73 m²) var tilkynnt um slíkar aukaverkanir hjá 1,3% sjúklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg og 0,80% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Aukaverkanirnar voru algengari hjá sjúklingum með grunnngildi eGFR ≥ 30 og < 60 ml/mín./1,73 m² (18,5% dapagliflozin 10 mg á móti 9,3% lyfleysu).

Frekara mat á sjúklingum sem fengu aukaverkanir tengdar nýrum, leiddi í ljós að hjá flestum breyttust gildi kreatíníns ≤ 0,5 mg/dl frá grunnngildum. Kreatínín-aukningin gekk venjulega yfir við áframhaldandi meðferð eða var afturkræf eftir að meðferð var hætt.

Í DECLARE rannsókninni, þ.m.t. aldraðir sjúklingar og sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (eGFR minna en 60 ml/mín./1,73 m²), lækkaði eGFR með tímanum hjá báðum meðferðarhópnum. Eftir 1 ár var meðalgildi eGFR lítið eitt lægra, og eftir 4 ár var meðalgildi eGFR lítið eitt hærra í dapagliflozinhópnum samanborið við lyfleysuhópinn.

Í DAPA-HF rannsókninni lækkaði eGFR með tímanum hjá bæði dapagliflozinhópnum og lyfleysuhópnum. Upphafleg lækun á meðal eGFR var $-4,3 \text{ ml/mín./1,73m}^2$ í dapagliflozinhópnum og $-1.1 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ í lyfleysuhópnum. Eftir 20 mánuði var breyting frá upphafsgildi eGFR svipuð í báðum meðferðarhópum: $-5,3 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ fyrir dapagliflozin og $-4,5 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ fyrir lyfleysu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Hjá heilbrigðum einstaklingum kom ekki fram eiturvekun eftir inntöku stakra skammta af dapagliflozini, sem voru allt að 500 mg (50-faldur ráðlagður skammtur fyrir menn). Þessir einstaklingar voru með greinanlegt magn glúkósa í þvagi í skammtatengdan tíma (að minnsta kosti 5 daga eftir 500 mg skammt) og engar tilkynningar bárust um vökvaskort, lágþrýsting eða blóðsaltaójafnvægi og engin klínísk mikilvæg áhrif komu fram á QTc-bil. Tíðni blóðsykursfalls var svipuð samanborið við lyfleysu. Í klínískum rannsóknum voru skammtar allt að 100 mg gefnir heilbrigðum einstaklingum einu sinni á dag (10-faldur hámarksskammtur ráðlagður fyrir menn) í 2 vikur, og einstaklingum með sykursýki af tegund 2, tíðni blóðsykursfalls var örlítið hærra en hjá þeim sem fengu lyfleysu og var ekki háð skammti. Tíðni aukaverkana, þ.m.t. vökvaskortur og lágþrýstingur var svipuð hjá þeim sem fengu lyfleysu. Ekki voru klínískt mikilvægar breytingar á viðmiðunarþáttum rannsóknarniðurstaðna, þ.m.t. blóðsölt og mælingum á nýrnastarfsemi.

Komi til ofskömmunar skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð með hliðsjón af klínísku ástandi sjúklingsins. Ekki hefur verið rannsakað hvort hægt er að fjarlægja dapagliflozin með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, SGLT2-hemlar (SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2), ATC-flokkur: A10BK01

Verkunarháttur

Dapagliflozin er mjög öflugur (K_i : 0,55 nM), sértækur og afturkræfur hemill SGLT2.

Hömlun SGLT2 af völdum dapagliflozins dregur úr endurupptöku glúkósa úr gaukulsíun í nærpíplum með minnkun á endurupptöku natríums samhliða sem veldur útskilnaði glúkósa með þvagi og osmótískri þvagræsingu. Dapagliflozin eykur því flutning natríums í fjærþíplur sem er talið að auki píplu-gaukla endurgjöf (tubuloglomerular feedback) og dragi úr innangauklaprýstingi. Þetta ásamt osmótískri þvagræsingu leiðir til minni vökvásöfnunar, lægri blóðþrýstings og lægri fylli- og slagæðaprýstings (preload and afterload), sem gæti haft jákvæð áhrif á hjartaendurmótun (cardiac remodeling). Önnur áhrif eru m.a. aukin blóðkornaskil og þyngdartap. Jákvæð áhrif dapagliflozins á hjarta eru ekki eingöngu vegna blóðsykurslækkandi verkunar og eru ekki bundin við sjúklinga með sykursýki eins og sýnt var fram á í DAPA-HF rannsókninni.

Dapagliflozin hefur góð áhrif á bæði fastandi blóðsykur og blóðsykur eftir máltíð, með því að draga úr endurupptöku glúkósa í nýrum sem leiðir til útskilnaðar glúkósa með þvagi. Þessi útskilnaður glúkósa (verkun sem veldur útskilnaði með þvagi) kemur fram eftir fyrsta skammt og heldur áfram allt 24 klst. bilið sem er á milli skammta og er viðvarandi meðan á meðferð stendur. Magn glúkósa sem hverfur á

brott um nýru með þessum verkunarhætti er háð þéttni glúkósa í blóði og GFR. Því er ólíklegt að dapagliflozin valdi blóðsykursfalli hjá einstaklingum með eðlileg blóðsykursgildi. Dapagliflozin skerðir ekki eðlilega glúkósamyndun í líkamanum sem svörun við blóðsykursfalli. Dapagliflozin verkar óháð insúlínseyti og insúlínáhrifum. Í klínískum rannsóknum á dapagliflozini hefur komið fram aukið jafnvægi í módeli fyrir mat á beta frumum (HOMA beta-frumur).

SGLT2 er tjáð sértækt í nýrum. Dapagliflozin hamlar ekki öðrum flutningspróteinum sem eru mikilvæg fyrir flutning glúkósa í útlægan vef og er > 1.400 falt sértækara fyrir SGLT2 samanborið við SGLT1, sem er aðalflutningaspróteinið í þörmum sem sér um frásog glúkósa.

Lyfhrif

Aukning á magni glúkósa í þvagi kom fram hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með sykursýki af tegund 2 eftir gjöf dapagliflozin. Um það bil 70 g skildust út með þvagi á sólarhring (sem svarar 280 hitaeningum/sólarhring), hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 við dapagliflozin skammt sem var 10 mg/sólarhring í 12 vikur. Vísbendingar um viðvarandi útskilnað glúkósa komu fram hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem fengu dapagliflozin 10 mg/sólarhring í allt að 2 ár.

Þessi útskilnaður glúkósa í þvagi við notkun dapagliflozins leiðir einnig til osmótískar þvagræsingar og eykur þvagmagn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Aukning þvagmagns hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini 10 mg var viðvarandi í 12. viku og nam u.þ.b. 375 ml/sólarhring. Aukning þvagmagns tengdist lítilli tímabundinni aukningu á útskilnaði natríums um nýru sem tengdist ekki breytingu á natríumgildum í sermi.

Útskilnaður þvagsýru með þvagi jókst einnig tímabundið (í 3-7 daga) og henni fylgdi viðvarandi minnkun á þéttni þvagsýru í sermi. Í 24. viku var minnkun á þéttni þvagsýru í sermi á bilinu -48,3 til -18,3 míkromól/l (-0,87 til -0,33 mg/dl).

Klínísk verkun og öryggi

Sykursýki af tegund 2

Bæði bætt blóðsykurstjórn og lækkuð sjúkdóms- og dánartíðni vegna hjarta og æðasjúkdóma, eru órjúfanlegir þættir í meðferð við sykursýki af tegund 2.

Fjórtán tvíblindar, slembaðar klínískar samanburðarrannsóknir, voru gerðar með 7.056 einstaklingum með sykursýki af tegund 2, til að meta blóðsykursverkun og öryggi Forxiga; 4.737 einstaklingar í þessum rannsóknum voru meðhöndlaðir með dapagliflozini. Í tólf rannsóknanna var meðferðartímabilið 24 vikur, 8 voru með langtíma framhaldi sem stóð yfir í 24 vikur til 80 vikur (allt að 104 vikna heildarrannsóknartíma), ein rannsóknanna var með 28-vikna meðferðartímabil og ein rannsóknanna stóð yfir í 52 vikur með langtíma framlengingum um 52 og 104 vikur (heildarlengd rannsóknar var 208 vikur). Meðaltími frá greiningu sykursýki var 1,4 til 16,9 ár. Fimmtíu prósent (50%) þátttakenda voru með væga skerðingu á nýrnastarfsemi og 11% miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Fimmtíu og eitt prósent (51%) þátttakenda var karlmenn, 84% voru af hvítum kynstofni, 8% voru af asískum kynstofni, 4% voru af svörtum kynstofni og 4% voru af öðrum kynstofnum. Áttatíu og eitt prósent þátttakenda (81%) voru með líkamspýngdarstuðul (BMI) ≥ 27 . Ennfremur fóru fram tvær 12 vikna samanburðarrannsóknir með lyfleysu hjá sjúklingum með háþrýsting og með sykursýki af tegund 2, sem ófullnægjandi stjórn var á.

Rannsókn á áhrifum á hjarta og æðar (DECLARE) var gerð með dapagliflozini 10 mg með samanburði við lyfleysu hjá 17.160 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með eða án staðfests hjarta- eða æðasjúkdóms til að meta áhrif á aukaverkanir tengdar hjarta og æðum og nýrum.

Blóðsykursstjórn

Einlyfjameðferð

Tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 24 vikur (með framhaldstímabili til viðbótar) var gerð til að meta öryggi og verkun einlyfjameðferðar með Forxiga hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á. Meðferð með dapagliflozini einu sinni á dag leiddi til tölfræðilega marktækra ($p < 0,0001$) lækkunar á HbA1c samanborið við lyfleysu (tafla 2).

Á framhaldstímabilinu var HbA1c lækkunin viðvarandi út 102. viku (-0,61%, og -0,17% aðlöguð meðalbreyting frá grunnildi fyrir dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð).

Tafla 2. Niðurstöður í 24. viku (síðasta mat sem fór fram^a) í samanburðarrannsókn með lyfleysu og dapagliflozini sem einlyfjameðferð

	Einlyfjameðferð	
	Dapagliflozin 10 mg	Lyfleysa
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Grunngildi (meðaltal)	8,01	7,79
Breyting frá grunngildi ^c	-0,89	-0,23
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
Þátttakendur (%) sem náðu:		
HbA1c < 7%		
Aðlagð miðað við grunngildi	50,8 [§]	31,6
Líkamsþyngd (kg)		
Grunngildi (meðaltal)	94,13	88,77
Breyting frá grunngildi ^c	-3,16	-2,19
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-0,97 (-2,20; -0,25)	

^aSíðasta mat sem fór fram: Síðasta mat (fyrir neyðarmeðferð hjá sjúklingum sem fengu neyðarmeðferð) sem fór fram.

^bAllir slembivaldir sjúklingar sem tóku að minnsta kosti einn skammt af tvíblindu rannsóknarlyfi á stutta tvíblindu tímabilinu.

^cMeðaltal aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

*p-gildi < 0,0001 miðað við lyfleysu

[§]Ekki metið með tilliti til tölfræðilegrar marktækni vegna raðprófana (sequential testing procedure) fyrir aukaendapunkta.

Samsett viðbótarmeðferð

Í 52 vikna jafngildisrannsókn með virkum samanburði (með 52 og 104 vikna framflengingartímabilum) var Forxiga metið sem viðbótarmeðferð við metformin samanborið við sulfónýlúrealyf (glipizíð) sem viðbótarmeðferð við metformin hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórn (HbA1c > 6,5% og ≤ 10%). Niðurstöðurnar sýndu svipaða meðallækkun á HbA1c frá grunngildi fram að 52. viku samanborið við glipizíð, sem sýndi jafngildi (tafla 3). Í 104. viku var aðlöguð meðalbreyting HbA1c frá grunngildi -0,32% hjá þeim sem fengu dapagliflozin og -0,14% hjá þeim sem fengu glipizíð. Í 208. viku var aðlöguð meðalbreyting HbA1c frá grunngildi -0,10% hjá þeim sem fengu dapagliflozin og -0,20% hjá þeim sem fengu glipizíð. Eftir 52, 104 og 208 vikur, höfðu tilvik blóðsykursfalls, í að minnsta kosti eitt skipti, komið fyrir hjá marktækt lægra hlutfalli (3,5%, 4,3% og 5,0%, talið í sömu röð) einstaklinga í hópnum sem meðhöndlaður var með dapagliflozini, samanborið við glipizíð (40,8%, 47,0% og 50,0%, talið í sömu röð). Hlutfall þeirra sem voru enn í rannsókninni í 104. og 208. viku var 56,2% og 39,7% hjá hópnum sem fékk meðferð með dapagliflozini og 50,0% og 34,6% hjá hópnum sem fékk meðferð með glipizíði.

Tafla 3. Niðurstöður í 52. viku (síðasta mat sem fór fram^a) í rannsókn með virkum samanburði, þar sem dapagliflozin var borið saman við glipizíð sem viðbótarmeðferð við metformin

Viðmiðunarþættir	Dapagliflozin + metformin	Glipizíð + metformin
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Grunngildi (meðaltal)	7,69	7,74
Breyting frá grunngildi ^c	-0,52	-0,52
Munur miðað við glipizíð + metformin ^c (95% CI)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Líkamsþyngd (kg)		
Grunngildi (meðaltal)	88,44	87,60
Breyting frá grunngildi ^c	-3,22	1,44
Munur miðað við glipizíð + metformin ^c (95% CI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^aSíðasta mat sem fór fram

^bSlembivaldir og meðhöndlaðir sjúklingar sem höfðu verið metnir við grunnlínu og metnir að minnsta kosti einu sinni eftir grunnlínu með tilliti til verkunar

^c Meðaltal aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

^dJafngilt glipizíð + metformin

*p-value < 0,0001

Dapagliflozin sem viðbótarmeðferð við metformin, glimepiríð, metformin og súlfónýlúrealyf, sitagliptin (með eða án metformins) eða insúlín hafði leitt til tölfraðilega marktækrar lækkunar á HbA1c í 24. viku samanborið við einstaklinga sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$; tafla 4, 5 og 6).

Lækkun á HbA1c sem sást í 24. viku var viðvarandi í rannsóknnum á samsettri meðferð með viðbótarlyfi (glimepiríð og insúlín) miðað við upplýsingar varðandi 48 vikur (glimepiríð) og allt að 104 vikur (insúlín). Í 48. viku, sem viðbót við sitagliptin (með eða án metformins), var aðlöguð meðalbreyting frá grunngildi fyrir 10 mg dapagliflozin -0,30% og fyrir lyfleysu 0,38%. Varðandi rannsókn á viðbótarmeðferð við metformin, var lækkun á HbA1c viðvarandi út 102. viku (-0,78% og 0,02% aðlöguð meðalbreyting frá grunngildi fyrir dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð). Í 104. viku var lækkun HbA1c -0,71% hjá þeim sem fengu insúlín (með eða án annarra blóðsykurslækkandi lyfja) og aðlöguð meðalbreyting frá grunngildi var -0,06% hjá þeim sem fengu dapagliflozin 10 mg og lyfleysu. Í 48. og 104. viku var insúlínskammtur stöðugur, samanborið við grunngildi, hjá einstaklingum sem voru meðhöndlaðir með dapagliflozini 10 mg og var meðalskammtur 76 a.e./sólarhring. Í lyfleysuhópnum var meðalaukning 10,5 a.e./sólarhring og 18,3 a.e./sólarhring frá grunngildi (meðalskammtur var 84 og 92 a.e./sólarhring) í 48. viku og 104. viku, talið í sömu röð. Hlutfall einstaklinga sem voru enn í rannsókninni í 104. viku var 72,4% hjá hópnum sem var meðhöndlaður með dapagliflozini 10 mg og 54,8% hjá lyfleysuhópnum.

Tafla 4. Niðurstöður úr 24 vikna (síðasta mat sem fór fram^a) samanburðarrannsókn með lyfleysu með dapagliflozin sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini eða sitagliptini (með eða án metformins)

	Viðbót í samsettri meðferð			
	Metformin ¹		DPP-4 hemill (sitagliptin ²) ± metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Lyfleysa	Dapagliflozin 10 mg	Lyfleysa
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Grunngildi (meðaltal)	7,92	8,11	7,90	7,97
Breyting frá grunngildi ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
Einstaklingar (%) sem náðu:				
HbA1c <7 %	40,6**	25,9		
Aðlagð miðað við grunngildi				
Líkamsþyngd (kg)				
Grunngildi (meðaltal)	86,28	87,74	91,02	89,23
Breyting frá grunngildi ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

¹Metformin ≥ 1500 mg/dag;

²sitagliptin 100 mg/dag

^aSíðasta mat sem fór fram: Síðasta mat (fyrir neyðarmeðferð hjá sjúklingum sem fengu neyðarmeðferð) sem fór fram.

^bAllir slembivaldir sjúklingar sem fengu að minnsta kosti einn skammt af tvíblindu rannsóknarlyfi á stutta tvíblindu tímabilinu

^cMeðaltal aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

*p-gildi < 0,0001 m.v. lyfleysu + blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

**p-gildi < 0,05 m.v. lyfleysu + blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

Tafla 5. Niðurstöður úr 24 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu með dapagliflozin sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með súlfónýlúrealyfi (glimepiríði) eða metformini og súlfónýlúrealyfi

	Samsett viðbótarmeðferð			
	Súlfónýlúrealyf (glimepiríð ¹)		Súlfónýlúrealyf + metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Lyfleysa	Dapagliflozin 10 mg	Lyfleysa
N ^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Grunngildi (meðaltal)	8,07	8,15	8,08	8,24
Breyting frá grunngildi ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-0,68* (-0,86; -0,51)		-0,69* (-0,89; -0,49)	
Einstaklingar (%) sem náðu: HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Aðlagð miðað við grunngildi	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Líkamsþyngd (kg) (LOCF)^d				
Grunngildi (meðaltal)	80,56	80,94	88,57	90,07
Breyting frá grunngildi ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-1,54* (-2,17; -0,92)		-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹glimepiríð 4 mg/sólarhring; ²Metformin (lyfjaform með hraða losun eða forðalyfjaform) ≥1500 mg/sólarhring ásamt hámarksskammti sem þolist, sem var a.m.k. hálfur hámarksskammtur, af súlfónýlúrealyfi í a.m.k. 8 vikur áður en rannsókn hófst.

^aSlembivaldir og meðhöndlaðir sjúklingar sem höfðu verið metnir við grunnlínu og metnir að minnsta kosti einu sinni eftir grunnlínu með tilliti til verkunar.

^bDálkar 1 og 2, HbA1c greint með LOCF (sjá neðanmálgrein d); Dálkar 3 og 4, HbA1c greint með LRM (sjá neðanmálgrein e)

^cMeðaltal aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

^dLOCF: Síðasta mat (fyrir neyðarmeðferð hjá sjúklingum sem fengu neyðarmeðferð) sem fór fram

^eLRM: Langsniðsgreining með endurteknum mælingum

*p-gildi < 0,0001 m.v. lyfleysu + blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

Tafla 6. Niðurstöður í 24. viku (síðasta mat sem fór fram^a) í samanburðarrannsókn með lyfleysu á dapagliflozini í samsettri meðferð með insúlíni (eingöngu eða ásamt blóðsykurslækkandi lyfi til inntöku)

Viðmiðunarþættir	Dapagliflozin 10 mg + insúlín ± blóðsykurslækkandi lyf til inntöku²	Lyfleysa + insúlín ± blóðsykurslækkandi lyf til inntöku²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Grunngildi (meðaltal)	8,58	8,46
Breyting frá grunngildi ^c	-0,90	-0,30
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Líkamsþyngd (kg)		
Grunngildi (meðaltal)	94,63	94,21
Breyting frá grunngildi ^c	-1,67	0,02
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Meðaldagskammtur af insúlíni (a.e.)¹		
Grunngildi (meðaltal)	77,96	73,96
Breyting frá grunngildi ^c	-1,16	5,08
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Einstaklingar með meðalminnkun á dagskömmtum insúlíns um að minnsta kosti 10% (%)	19,7**	11,0

^aSíðasta mat sem fór fram: Síðasta mat (fyrir eða á þeim degi sem insúlínkammtur var fyrst aukinn, ef þörf var á) sem fór fram.

^bAllir slembivaldir sjúklingar sem fengu að minnsta kosti einn skammt af tvíblindu rannsóknarlyfi á stutta tvíblinda tímabilinu

^cMeðaltal aðlagð að grunngildi og miðað við notkun blóðsykurslækkandi lyfs til inntöku, með aðferð minnstu fervika

*p-gildi < 0,0001 m.v. lyfleysu + insúlín ± blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

**p-gildi < 0,05 m.v. lyfleysu + insúlín ± blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

¹Skammtaaukning í insúlínmeðferð (þ.m.t hraðvirk, miðlungshraðvirk, og grunninsúlín) var einungis leyfð ef sjúklingar náðu fyrirfram skilgreindum viðmiðunargildum fyrir fastandi plasmaglukósa.

²Fimmtíu prósent þátttakenda voru á einlyfjameðferð með insúlíni við grunnlínu; 50% voru á 1 eða 2 blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku auk insúlíns: Í síðarnefnda hópnunum voru 80% eingöngu á metformíni, 12% voru metformín ásamt súlfónýlúrealyfi, og hinir voru eingöngu á blóðsykurslækkandi lyfi til inntöku.

Í samsettri meðferð með metformíni hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið lyfjameðferð áður

Alls tóku 1.236 sjúklingar sem höfðu ekki fengið lyf áður með sykursýki af tegund 2, sem ófullnægjandi stjórn var á (HbA1c ≥ 7,5% og ≤ 12%) þátt í tveimur 24 vikna rannsóknum með virkum samanburði til að meta verkun og öryggi dapagliflozins (5 mg eða 10 mg) í samsettri meðferð með metformíni hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður borið saman við meðferð með hvoru lyfi fyrir sig.

Tölfræðilega marktæk lækkun varð á HbA1c með samsettri meðferð með 10 mg af dapagliflozini og metformíni (allt að 2.000 mg á sólarhring) samanborið við hvort lyf fyrir sig (tafla 7) og einnig

lækkaði fastandi plasmaglúkósi (FPG) meira (samanborið við hvort lyf fyrir sig) og líkamspýngd (samanborið við metformin).

Tafla 7. Niðurstöður í 24. viku (síðasta mat sem fór fram^a) í rannsókn með virkum samanburði á samsettri meðferð með dapagliflozini og metformini hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður

Viðmiðunarbættir	Dapagliflozin 10 mg + metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Grunngildi (meðaltal)	9,10	9,03	9,03
Breyting frá grunngildi ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Mismunur miðað við dapagliflozin ^c (95% CI)	-0,53 [*] (-0,74; -0,32)		
Mismunur miðað við metformin ^c (95% CI)	-0,54 [*] (-0,75; -0,33)	-0,01 (-0,22; 0,20)	

^aSíðasta mat sem fór fram: Síðasta mat (fyrir neyðarmeðferð hjá sjúklingum sem fengu neyðarmeðferð) sem fór fram.

^bAllir slembivaldir sjúklingar sem fengu að minnsta kosti einn skammt af tvíblindu rannsóknarlyfi á stutta tvíblinda tímabilinu.

^cAðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika.

^{*}p-gildi <0,0001.

Samsett meðferð með exenatíði með forðaverkun

Í 28 vikna tvíblindri rannsókn með virkum samanburði var samsetning dapagliflozins og exenatíðs með forðaverkun (GLP-1 viðtakaörvi) borin saman við dapagliflozin eingöngu og exenatíð með forðaverkun eingöngu hjá einstaklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórn á metformini eingöngu (HbA1c > 8% og ≤ 12%). Hjá öllum meðferðarhópunum lækkaði HbA1c miðað við grunngildi. Í samsettu meðferðinni með dapagliflozin 10 mg og exenatíð með forðaverkun lækkaði HbA1c meira frá grunngildi samanborið við dapagliflozin eingöngu og exenatíð með forðaverkun eingöngu (tafla 8).

Tafla 8. Niðurstöður úr einni 28-vikna rannsókn á dapagliflozini og exenatíði með forðaverkun borið saman við dapagliflozin eingöngu og exenatíð með forðaverkun eingöngu, ásamt metformini (meðferðaráætlunarbýði)

Viðmiðunarþættir	Dapagliflozin 10 mg QD + exenatíð með forðaverkun 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + lyfleysa QW	Exenatíð með forðaverkun 2 mg QW + lyfleysa QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Grunngildi (meðaltal)	9,29	9,25	9,26
Breyting frá grunngildi ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Meðalmunur á breytingu frá grunngildi milli samsetningar og staks lyfs (95% CI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Einstaklingar (%) sem náðu HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Líkamsþyngd (kg)			
Grunngildi (meðaltal)	92,13	90,87	89,12
Breyting frá grunngildi ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Meðalmunur á breytingu frá grunngildi milli samsetningar og staks lyfs (95% CI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=einu sinni á sólarhring, QW=einu sinni í viku, N=fjöldi sjúklinga, CI=öryggismörk.

^aAðlagð meðaltal með aðferð minnstu fervika (LS Means) og gildi við viku 28 fyrir mismun á breytingu frá grunngildi í meðferðarhópnum er fundið með því að nota blandað líkan með endurteknum mælingum (MMRM), þ.m.t. meðferð, svæði, HbA1c undirhópar (stratum) við grunnlínu (< 9,0% eða ≥ 9,0%), vikur og víxlhrif meðferðar eftir vikum sem bundna þætti og grunngildi sem skýribreytu.

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

P-gildin eru öll aðlöguð p-gildi vegna endurtekinna mælinga.

Greiningarnar taka ekki til mælinga eftir björgunarmeðferð (rescue therapy) og eftir að meðferð með rannsóknarlyfi var hætt áður en áætlað var.

Fastandi plasmaglúkósi

Meðferð með dapagliflozini 10 mg sem einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð við metformin, glimepiríð, metformin og súlfónýlúrealyf, sitagliptin (með eða án metformins) eða insúlín leiddi til tölfræðilega marktækrar lækkunar á FPG (-1,90 til -1,20 mmól/l [-34,2 til -21,7 mg/dl]) samanborið við lyfleysu (-0,33 til 0,21 mmól/l [-6,0 til 3,8 mg/dl]). Þessi áhrif komu fram á 1. viku meðferðar og voru viðvarandi í framhaldsrannsóknnum út 104. viku.

Samsett meðferð með dapagliflozini 10 mg og exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækt meiri lækkunar á FPG í 28. viku: -3,66 mmól/l (-65,8 mg/dl), samanborið við -2,73 mmól/l (-49,2 mg/dl) fyrir dapagliflozin eingöngu (p < 0,001) og -2,54 mmól/l (-45,8 mg/dl) fyrir exenatíð eingöngu (p < 0,001).

Í sérrannsókn hjá sykursýkissjúklingum með eGFR ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m², leiddi meðferð með dapagliflozini til lækkunar á FPG í 24. viku: -1,19 mmól/l (-21,46 mg/dl) samanborið við -0,27 mmól/l (-4,87 mg/dl) fyrir lyfleysu (p=0,001).

Glúkósi eftir máltíð

Meðferð með dapagliflozini 10 mg, sem viðbótarmeðferð við glimepiríð, leiddi til tölfræðilega marktækrar lækkunar á glúkósa 2 klst. eftir máltíð í 24. viku, sem var viðvarandi í mælingum allt fram að 48. viku.

Meðferð með dapagliflozini 10 mg, sem viðbótarmeðferð við sitagliptin (með eða án metformins), leiddi til lækkunar á glúkósa 2 klst. eftir máltíð í 24. viku, sem var viðvarandi í mælingum allt fram að 48. viku.

Samsett meðferð með dapagliflozini 10 mg og exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækt meiri lækkunar á glúkósa 2 klst. eftir máltíð í 28. viku samanborið við hvort lyfið fyrir sig.

Líkamsþyngd

Meðferð með dapagliflozini 10 mg sem viðbótarmeðferð við metformin, glimepiríð, metformin og súlfónýlúrealyf, sitagliptin (með eða án metformins) eða insúlín dró tölfræðilega marktækt úr líkamsþyngd í 24. viku ($p < 0,0001$, töflur 4 og 5). Þessi áhrif voru viðvarandi í langtíma rannsóknum. Í 48. viku var mismunur á milli dapagliflozins sem viðbótarmeðferð við sitagliptin (með eða án metformins) þegar borið var saman við lyfleysu -2,22 kg. Í 102. viku var mismunur á milli dapagliflozins sem viðbótarmeðferð við metformin þegar borið var saman við lyfleysu -2,14 kg og mismunur á milli dapagliflozins sem viðbótarmeðferð við insúlín samanborið við lyfleysu -2,88 kg.

Í 52 vikna jafngildisrannsókn með virkum samanburði, leiddi meðferð með dapagliflozini sem viðbótarmeðferð við metformin til tölfræðilega marktækra breytinga á líkamsþyngd samanborið við glipizíð um -4,65 kg í 52. viku ($p < 0,0001$, tafla 3) og voru þessi áhrif viðvarandi í 104. og 208. viku (-5,06 kg og -4,38 kg, talið í sömu röð).

Samsett meðferð með dapagliflozini 10 mg og exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækt meira þyngdartaps samanborið við hvort lyf fyrir sig (tafla 8).

Rannsókn á 182 sykursýkisjúklingum, sem stóð yfir í 24 vikur, þar sem notaður var tvíorkubéttiskanni (DXA) til að meta líkamssamsetningu, sýndi fram á lækkun á meðferð með dapagliflozini 10 mg ásamt metformini samanborið við lyfleysu ásamt metformini, talið í sömu röð, með tilliti til líkamsþyngdar og líkamssítu samkvæmt DXA mælingu, frekar en með tilliti til fitulauss massa (lean tissue) eða vökvataps. Undirrannsókn með segulóm skoðun sýndi tölulega minnkun á iðrafitu við meðferð með Forxiga samanborið við meðferð með lyfleysu ásamt metformini.

Blóðþrýstingur

Í fyrirfram skilgreindri safngreiningu á 13 samanburðarrannsóknum með lyfleysu leiddi meðferð með dapagliflozini 10 mg til breytinga frá grunnildi á slagbilsblóðþrýstingi sem nam -3,7 mmHg og þanbilsþrýstingi sem nam -1,8 mmHg miðað við -0,5 mmHg slagbils- og -0,5 mmHg þanbilsblóðþrýstingi í 24. viku hjá þeim sem fengu lyfleysu. Svipaðar lækkanir sáust allt að 104. viku.

Samsett meðferð með dapagliflozini 10 mg og exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækt meiri lækkunar á slagbilsþrýstingi í 28. viku (-4,3 mmHg) samanborið við dapagliflozin eingöngu (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) og exenatíð með forðaverkun eingöngu (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

Í tveimur 12 vikna, samanburðarrannsóknum með lyfleysu fengu alls 1.062 sjúklingar með háþrýsting og með sykursýki af tegund 2, sem ófullnægjandi stjórn var á (þrátt fyrir stöðuga meðferð sem var í gangi með ACE-hemli eða angíótensínblokka í einni rannsókn og ACE-hemli eða angíótensínblokka auk einnar viðbótarmeðferðar við háþrýstingi í annarri rannsókn), meðferð með dapagliflozini 10 mg eða lyfleysu. Í viku 12 gildi um báðar rannsóknir að meðferð með dapagliflozini 10 mg, auk venjulegrar sykursýkismeðferðar, bætti HbA1c að meðaltali um 3,1 og minnkaði lyfleysuleiðréttan slagbilsþrýsting að meðaltali um 4,3 mmHg.

Í sérrannsókn hjá sykursýkissjúklingum með eGFR ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m², leiddi meðferð með dapagliflozini til lækkunar á slagbilsþrýstingi í sitjandi stöðu í 24. viku: -4,8 mmHg samanborið við -1,7 mmHg fyrir lyfleysu ($p < 0,05$).

Blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi CKD 3A (eGFR \geq 45 til < 60 ml/mín./1,73 m²)

Verkun dapagliflozins var metin í sérrannsókn hjá sykursýkissjúklingum með eGFR \geq 45 til < 60 ml/mín./1,73 m² með ófullnægjandi blóðsykursstjórn á hefðbundinni meðferð. Meðferð með dapagliflozini leiddi til lækkunar á HbA1c og líkamsþyngd samanborið við lyfleysu (tafla 9).

Tafla 9. Niðurstöður í 24. viku í samanburðarrannsókn með lyfleysu á dapagliflozini hjá sykursýkissjúklingum með eGFR \geq 45 til < 60 ml/mín./1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Lyfleysa ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Grunngildi (meðaltal)	8,35	8,03
Breyting frá grunngildi ^b	-0,37	-0,03
Mismunur miðað við lyfleysu ^b (95% CI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Líkamsþyngd (kg)		
Grunngildi (meðaltal)	92,51	88,30
Breyting á prósentugildi frá grunngildi ^c	-3,42	-2,02
Mismunur á prósentugildi frá lyfleysu ^c (95% CI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformin eða metformin hýdróklóríð voru hluti af hefðbundinni meðferð hjá 69,4% sjúklinga í dapagliflozin hópnum og 64,0% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

^b Aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

^c Afleitt úr aðlöguðu grunngildi með aðferð minnstu fervika

* p<0,001

Sjúklingar með grunngildi HbA1c \geq 9%

Í fyrirfram skilgreindri greiningu á sjúklingum með grunngildi HbA1c \geq 9%, lækkaði lyfjameðferð með dapagliflozini 10 mg HbA1c marktækt í 24. viku sem einlyfjameðferð (aðlöguð meðalbreyting frá grunngildi: -2,04% fyrir dapagliflozin 10 mg og 0,19% fyrir lyfleysu) og sem viðbótarmeðferð við metformin (aðlöguð meðalbreyting frá grunngildi: -1,32% fyrir dapagliflozin 10 mg og -0,53% fyrir lyfleysu).

Niðurstöður með tilliti til hjarta, æða og nýrna

DECLARE (dapagliflozin effect on cardiovascular events) var alþjóðleg, fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu gerð til þess að ákvarða áhrif dapagliflozins samanborið við lyfleysu á hjarta og æðar þegar því var bætt við yfirstandandi bakgrunnsmeðferð. Sjúklingarnir voru allir með sykursýki af tegund 2 og voru annaðhvort með minnst tvo viðbótaráhættuþætti á hjarta og æðar (aldur \geq 55 ár hjá körlum eða \geq 60 ár hjá konum, og eitt eða fleiri af blóðfituvandamálum, háþrýstingi eða yfirstandandi tóbaksnotkun) eða staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm.

Af 17.160 slembiröðuðum sjúklingum voru 6.974 (40,6%) með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm og 10.186 (59,4%) voru ekki með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm. 8.582 sjúklingum var slembiraðað og fengu dapagliflozin 10 mg og 8.578 fengu lyfleysu, og var fylgt eftir í 4,2 ár (miðgildi).

Meðalaldur þátttakenda í rannsókninni var 63,9 ár, 37,4% voru konur. Alls höfðu 22,4% verið með sykursýki í \leq 5 ár, meðaltími frá greiningu var 11,9 ár. Meðalgildi HbA1c var 8,3% og meðal líkamsþyngdarstuðull var 32,1 kg/m².

Við upphaf voru 10,0% sjúklinga með sögu um hjartabilun. Meðalgildi eGFR var 85,2 ml/mín./1,73 m², 7,4% sjúklinga var með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² og 30,3% sjúklinga voru með micro- eða macroalbúminmigu (hlutfall albúmins/kreatínins [UACR] \geq 30 til \leq 300 mg/g (micro) eða > 300 mg/g (macro)).

Flestir sjúklinganna (98%) notuðu eitt eða fleiri sykursýkilyf við upphaf, þar með talið metformin (82%), insúlín (41%) og súlfonýlúrealyf (43%).

Aðalendapunktur var tíminn fram að fyrsta samsetta tilviki sem var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep, blóðþurrðarslag (MACE), og tíminn fram að fyrsta samsetta tilviki sem var sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms. Aukaendapunktur var samsett tilvik varðandi nýru og dauðsfall af hvaða ástæðu sem er.

Alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar

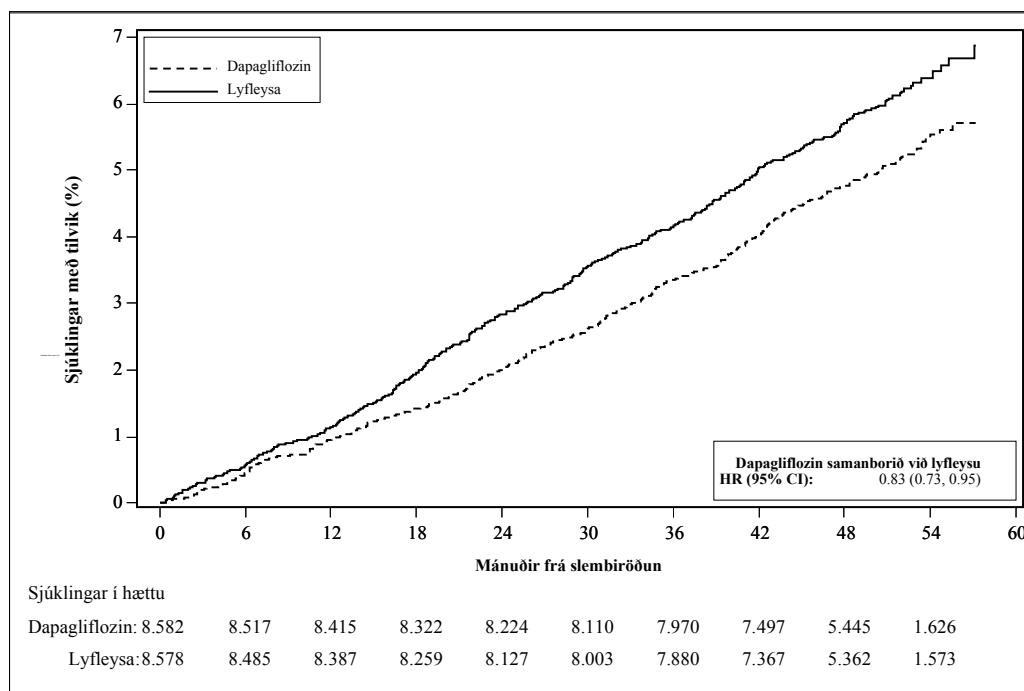
Dapagliflozin 10 mg sýndi fram á jafngildi samanborið við lyfleysu fyrir samsett tilvik sem var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep eða blóðþurrðarslag (einhliða $p < 0,001$).

Hjartabilun eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms

Sýnt var fram á að dapagliflozin 10 mg var fremra lyfleysu í að koma í veg fyrir samsett tilvik sem var sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms (mynd 1). Mismunur á meðferðaráhrifum var vegna sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartabilunar en enginn munur var á dauðsföllum af völdum hjarta- og æðasjúkdóma (mynd 2).

Kostir meðferðar með dapagliflozini fram yfir lyfleysu komu fram hjá sjúklingum með og án staðfests hjarta- og æðasjúkdóms, með eða án hjartabilunar við upphaf, og var í samræmi í öllum lykilundirhópum, þ.m.t. aldur, kyn, nýrnastarfsemi (eGFR) og svæði.

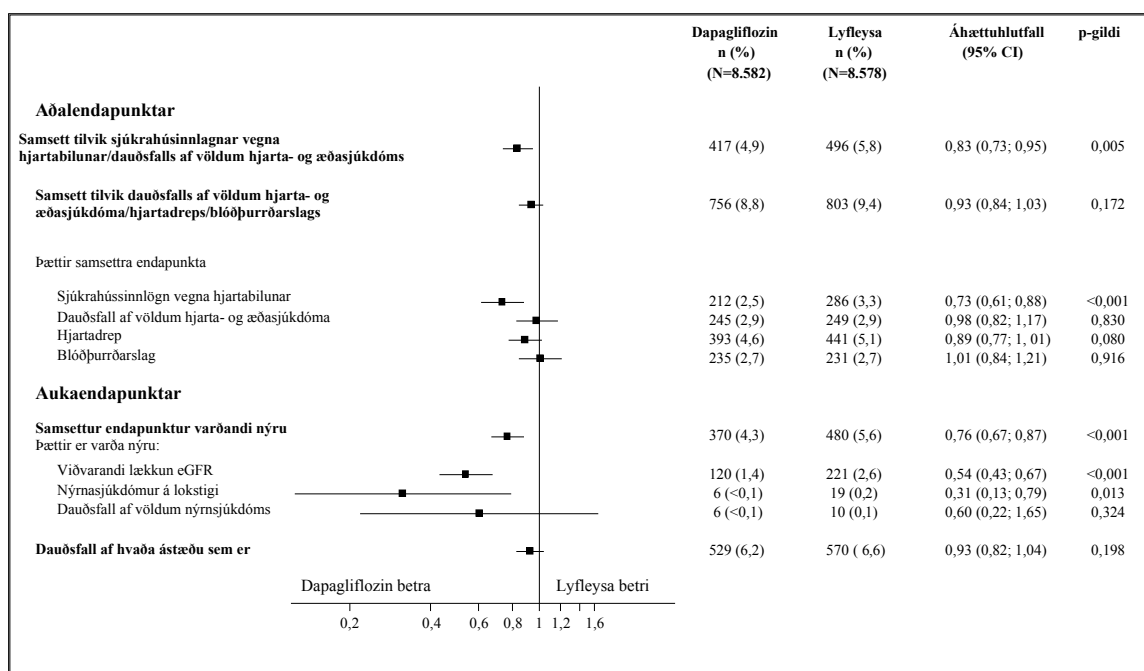
Mynd 1: Tími fram að fyrstu sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar eða dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms



Sjúklingar í hættu er fjöldi sjúklinga í hættu í upphafi tímabilsins.
HR=áhættuhlutfall CI=öryggisbil.

Niðurstöður aðal- og aukaendapunkta eru sýndar á mynd 2. Ekki var sýnt fram á yfirburði dapagliflozins yfir lyfleysu fyrir MACE ($p=0,172$). Samsettur endapunktur með tilliti til nýrna og dauðsfalla af hvaða ástæðu sem er var því ekki prófaður sem hluti af staðfestingarprófinu.

Mynd 2: Meðferðaráhrif fyrir aðalendapunkta og þá þætti sem þeir ná yfir, og aukaendapunkta og þætti sem þeir ná yfir



Samsettur endapunktur með tilliti til nýrna var skilgreindur sem: viðvarandi staðfest $\geq 40\%$ lækun eGFR í eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² og/eða nýrnasjúkdómur á lokastigi (kviðskilun ≥ 90 dagar eða nýrnaígræðsla, viðvarandi staðfest eGFR < 15 ml/mín./1,73 m²) og/eða dauðsfall vegna nýrnasjúkdóms eða hjarta- og æðasjúkdóms.

p-gildin eru tvíhliða. p-gildi fyrir aukaendapunktana og fyrir staka þætti eru óveruleg. Greining á tíma fram að fyrsta tilviki var gerð með Cox hlutfalla áhættulíkani. Fjöldi fyrstu tilvika fyrir staka þætti er raunverulegur fjöldi fyrstu tilvika fyrir hvem þátt og er ekki uppreiknað gildi fyrir fjölda tilvika fyrir samsettan endapunkt.

CI=öryggisbil.

Nýrnakvilli

Dapagliflozin dró úr tíðni tilvika samsetningarinnar staðfest viðvarandi eGFR lækun, nýrnasjúkdómur á lokastigi, dauðsfall af völdum nýrnasjúkdóms eða hjarta- og æðasjúkdóms. Mismunur á hópunum var vegna fækkunar tilvika varðandi nýru; viðvarandi eGFR lækun, nýrnasjúkdómur á lokastigi og dauðsfall vegna nýrnasjúkdóms (mynd 2).

Áhættuhlutfall (HR) fram að nýrnakvilla (viðvarandi eGFR lækun, nýrnasjúkdómur á lokastigi og dauðsfall af völdum nýrnasjúkdóms) var 0,53 (95% CI 0,43; 0,66) fyrir dapagliflozin samanborið við lyfleysu.

Til viðbótar dró dapagliflozin úr nýgengi viðvarandi albúmínimigu (HR 0,79 [95% CI 0,72; 0,87]) og leiddi til þess að meira dró úr macroalbúmínimigu (HR 1,82 [95% CI 1,51; 2,20]) samanborið við lyfleysu.

Hjartabilun

Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) var alþjóðleg, fjölsetra, slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með hjartabilun (New York Heart Association [NYHA] flokkar II-IV) með skertu útfallsbroti (útfallsbrot vinstri slegils [LVEF] $\leq 40\%$) til að ákvarða verkun dapagliflozins samanborið við lyfleysu, þegar því er bætt við hefðbundna bakgrunnsmeðferð, á tíðni dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms og versnandi hjartabilun.

Af 4.744 sjúklingum var 2.373 slembiraðað til að fá dapagliflozin 10 mg og 2.371 fékk lyfleysu og var miðgildi eftirfylgnitíma 18 mánuðir. Meðalaldur sjúklingabýðis var 66 ár, 77% voru karlar.

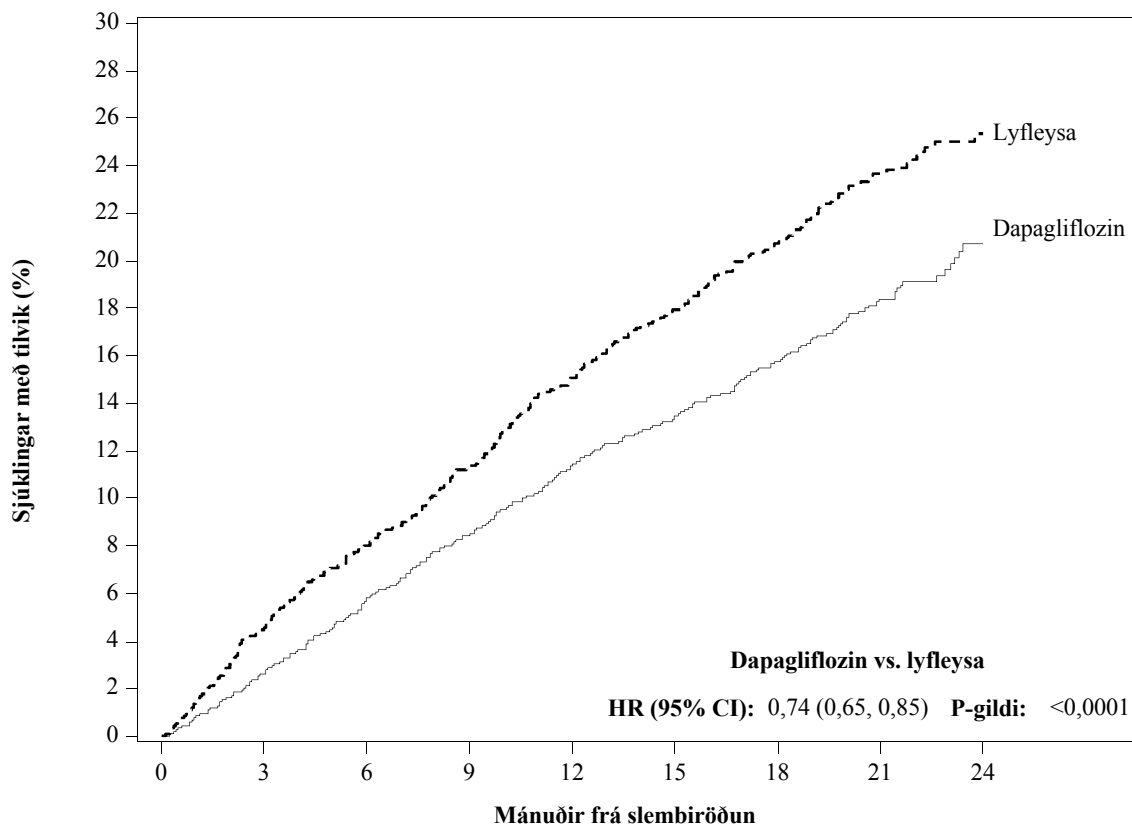
Við upphaf voru 67,5% sjúklinganna flokkaðir sem NYHA flokkur II, 31,6% sem flokkur III og 0,9% sem flokkur IV, miðgildi LVEF var 32%, 56% hjartabilananna voru vegna blóðþurrðar, 36% voru ekki vegna blóðþurrðar og 8% voru af óþekktum orsökum. Í báðum meðferðarhópum voru 42% sjúklinga með sögu um sykursýki af tegund 2 og til viðbótar töldust 3% sjúklinga í báðum hópum vera með sykursýki af tegund 2 byggt á $HbA1c \geq 6,5\%$ bæði við skráningu í rannsóknina og við slembiröðun. Sjúklingar fengu hefðbundna meðferð; 94% sjúklinga fengu ACE-hemil, angíótensínblokka eða angíótensín viðtaka-neprilýsín hemil (ARNI, 11%), 96% fengu betablokka, 71% fengu saltsteraviðtakablokka (MRA), 93% fengur þvagræsilyf og 26% voru með ígræðanlegt tæki.

Sjúklingar með $eGFR \geq 30$ ml/mín./1,73 m² við skráningu tóku þátt í rannsókninni. $eGFR$ var að meðaltali 66 ml/mín./1,73 m², hjá 41% sjúklinga var $eGFR < 60$ ml/mín./1,73 m² og hjá 15% var $eGFR < 45$ ml/mín./1,73 m².

Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms og versnandi hjartabilun

Dapagliflozin hafði yfirburði yfir lyfleysu hvað varðar að koma í veg fyrir samsetta aðalendapunktinn sem var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar eða bráðaheimsókn vegna hjartabilunar (HR 0,74 [95% CI 0,65; 0,85], $p < 0,0001$). Áhrifin sáust snemma og þau héldust út rannsóknina (mynd 3).

Mynd 3: Tími fram að fyrsta tilviki samsetningarinnar dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar eða bráðaheimsókn vegna hjartabilunar



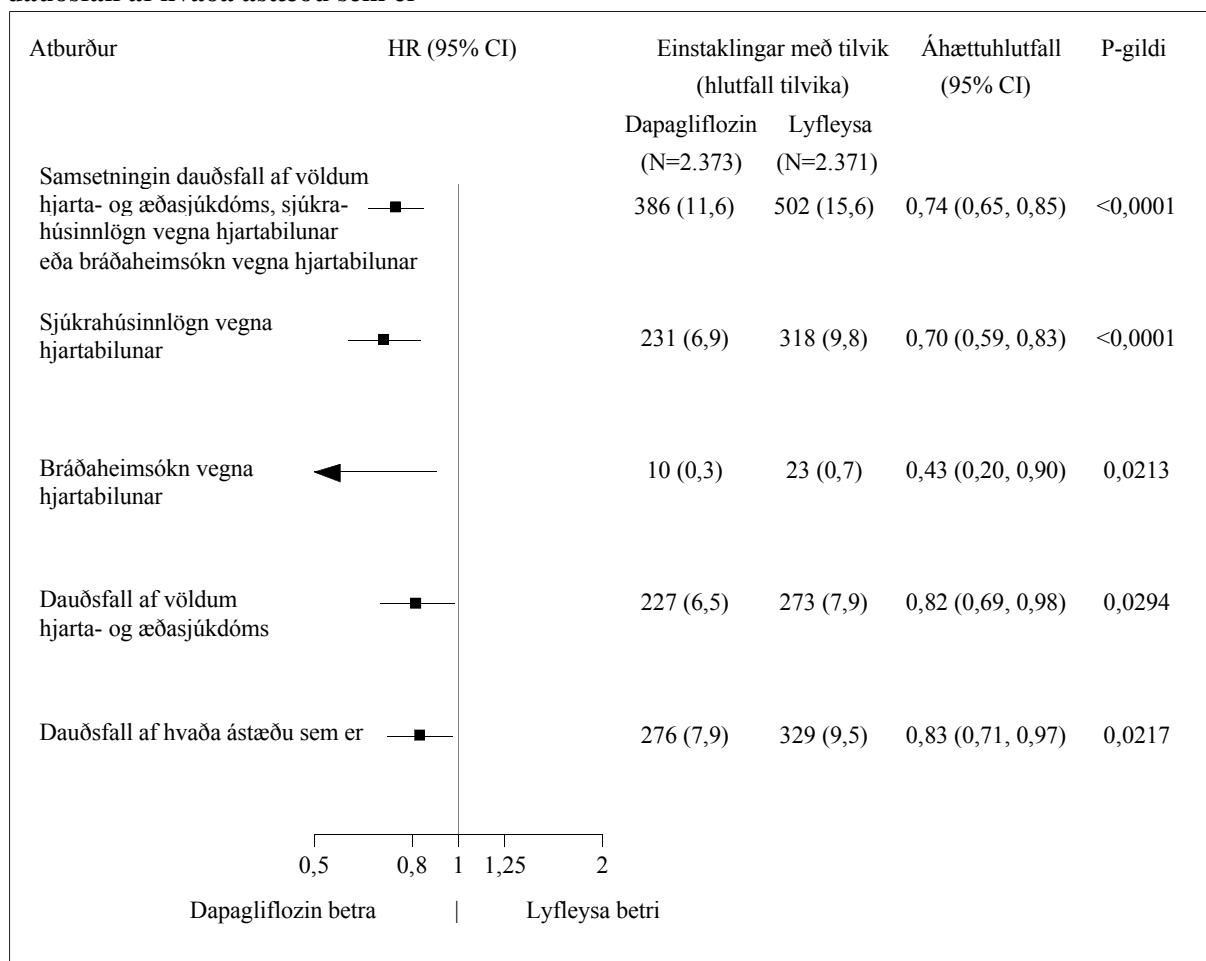
Sjúklingar í hættu

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

Bráðaheimsókn vegna hjartabilunar sem skilgreind sem skyndilegt, ófyrirséð, metið af lækni, t.d. á bráðadeild og sem þarfnadist meðferðar við versnandi hjartabilun (annað en eingöngu aukning á þvagræsilyfjum til inntöku). Sjúklingar í hættu er fjöldi sjúklinga í hættu við upphaf tímabilsins.

Allir þrír þættir samsetta aðalendapunktsins áttu, hver fyrir sig, þátt í meðferðaráhrifunum (mynd 4). Um fáar bráðaheimsóknir vegna hjartabilunar var um að ræða.

Mynd 4 Meðferðaráhrif fyrir samsetta aðalendapunktinn, þá þætti sem hann nær yfir, og dauðsfall af hvaða ástæðu sem er



Bráðaeimsókn vegna hjartabilunar sem skilgreind sem skyndilegt, ófyrirséð, metið af lækni, t.d. á bráðadeild og sem þarfnæðist meðferðar við versnandi hjartabilun (annað en eingöngu aukning á þvagræsilyfjum til inntöku). Fjöldi fyrstu tilvika fyrir staka þætti er raunverulegur fjöldi fyrstu tilvika fyrir stöku þættina og er ekki uppreiknað gildi fyrir fjölda tilvika fyrir samsettan endapunkt. Hlutfall tilvika er sett fram sem fjöldi einstaklinga með tilvik á hver 100 sjúklingaár eftirfylgni. p-gildi fyrir staka þætti og dauðsfall af hvaða ástæðu sem er eru óveruleg.

Dapagliflozin dró einnig úr heildarfjölda sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar (fyrstu og endurtekinna) og dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóms; í dapagliflozinhópnum voru 567 tilvik samanborið við 742 tilvik í lyfleysuhópnum (tíðnihlutfall 0,75 [95% CI 0,65; 0,88]; p=0,0002).

Ávinningur meðferðar með dapagliflozini sást hjá sjúklingum með hjartabilun, bæði með sykursýki af tegund 2 og án sykursýki. Dapagliflozin lækkaði samsetta aðalendapunktinn tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóms og versnandi hjartabilun og var áhættuhlutfall 0,75 (95% CI 0,63; 0,90) hjá sjúklingum með sykursýki og 0,73 (95% CI 0,60; 0,88) hjá sjúklingum sem voru ekki með sykursýki.

Ávinningur meðferðar með dapagliflozini fram yfir lyfleysu hvað varðar aðalendapunktinn var einnig í samræmi í öðrum lykilundirhópum, þ.m.t. samhliðameðferð við hjartabilun, nýrnastarfsemi (eGFR), aldur, kyn og landsvæði.

Niðurstöður frá sjúklingi – einkenni hjartabilunar

Meðferðaráhrif dapagliflozins á einkenni hjartabilunar voru metin með Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), sem magngreinir tíðni og alvarleika einkenna hjartabilunar, þ.m.t. þreytu, bjúg í útlimum, mæði og leguandköf (orthopnoea). Skorið er á bilinu 0 til 100, þar sem hærri tala þýðir betra heilsufarsástand.

Meðferð með dapagliflozini leiddi til tölfræðilega marktæks og klínískt mikilvægs ávinnings samanborið við lyfleysu hvað varðar einkenni hjartabilunar, mælt með breytingu á KCCQ-TSS frá upphafsgildi að mánuði 8, (árangurshlutfall 1,18 [95% CI 1,11; 1,26]; $p < 0,0001$). Bæði tíðni einkenna og alvarleiki einkenna áttu þátt í niðurstöðunum. Ávinningur sást bæði hvað varðar minni einkenni hjartabilunar og í því að koma í veg fyrir að einkenni hjartabilunar versni.

Í greiningum á þeim sem svöruðu meðferð (responder analyses) var hlutfall sjúklinga með klínískt mikilvæga bætingu á KCCQ-TSS frá upphafsgildi í mánuði 8, skilgreind sem 5 punktar eða meira, hærra hjá dapagliflozinhópnum samanborið við lyfleysu. Hlutfall sjúklinga með klínískt mikilvæga versnun, skilgreind sem 5 punktar eða meira, var lægra hjá dapagliflozinhópnum samanborið við lyfleysu. Ávinningur dapagliflozins hélst áfram þegar strangari markviðmiðunum var beitt fyrir stærri klínískt mikilvægar breytingar (tafla 10).

Tafla 10 Fjöldi og hlutfall sjúklinga með klínískt mikilvæga bætingu og versnun á KCCQ-TSS eftir 8 mánuði

Breyting frá grunnildi eftir 8 mánuði:	Dapagliflozin 10 mg n^a=2086	Lyfleysa n^a=2062		
Bæting	n (%) bæting^b	n (%) versun^b	Líkinda-hlutfall^c (95% CI)	p-gildi^f
≥ 5 punktar	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 punktar	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 punktar	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Versnun	n (%) versun^d	n (%) versun^d	Líkinda-hlutfall^e (95% CI)	p-gildi^f
≥ 5 punktar	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001
≥ 10 punktar	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001

^a Fjöldi sjúklinga með KCCQ-TSS eða sem létust fyrir mánuð 8.

^b Fjöldi sjúklinga með bætingu sem var að minnsta kosti 5, 10 eða 15 punktar frá upphafsgildi. Sjúklingar sem létust fyrir gefinn tímapunkt eru taldir sem ekki bæting.

^c Fyrir bætingu er líkindahlutfall > 1 dapagliflozin 10 mg í hag.

^d Fjöldi sjúklinga með versnun sem var að minnsta kosti 5 eða 10 punktar frá upphafsgildi. Sjúklingar sem létust fyrir gefinn tímapunkt eru taldir sem versun.

^e Fyrir versnun er líkindahlutfall < 1 dapagliflozin 10 mg í hag.

^f p-gildi eru óveruleg.

Nýrnakvilli

Fá tilvik af samsetta endapunktinum með tilliti til nýrna komu fram (staðfest viðvarandi $\geq 50\%$ eGFR lækkun, nýrnasjúkdómur á lokastigi eða dauðsfall af völdum nýrnasjúkdóms); tíðnin var 1,2% í dapagliflozinhópnum og 1,6% í lyfleysuhópnum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður á rannsóknum á dapagliflozini hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á dapagliflozini hjá öllum undirhópum barna við að koma í veg fyrir hjartatilvik hjá sjúklingum með langvarandi hjartabilun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Dapagliflozin frásogast hratt og vel eftir inntöku. Hámarkspéttni dapagliflozins í plasma (C_{max}) náðist yfirleitt innan 2 klst. eftir inntöku á fastandi maga. Margfeldismeðaltal (geometric mean) C_{max} fyrir dapagliflozin við jafnvægi eftir 10 mg skammta af dapagliflozini einu sinni á sólarhring var 158 ng/ml og AUC_{τ} var 628 ng klst./ml. Nýting dapagliflozins eftir inntöku 10 mg skammts er 78%. Gjöf samhliða fituríkri máltíð lækkaði C_{max} dapagliflozins um allt að 50% og lengdi T_{max} um u.þ.b. 1 klst., en breytti ekki AUC í samanburði við fastandi ástand. Þessar breytingar eru ekki taldar hafa klínísku þýðingu. Því má gefa Forxiga með eða án fæðu.

Dreifing

Dapagliflozin er um það bil 91% próteinbundið. Próteinbinding breyttist ekki við mismunandi sjúkdómsástand (t.d. skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi). Meðal dreifingarrúmmál dapagliflozins við jafnvægi var 118 lítrar.

Umbrot

Dapagliflozin umbrotnar ítarlega, aðallega í umbrotsefnið dapagliflozin 3-O-glúkúróníð, sem er óvirkt umbrotsefni. Dapagliflozin 3-O-glúkúróníð eða önnur umbrotsefni stuðla ekki að lækkun glúkósa. Myndun dapagliflozin 3-O-glúkúróníðs verður fyrir tilstilli UGT1A9, ensíms í lifur og nýrum, og umbrot fyrir tilstilli CYP voru minniháttar úthreinsunarleið í mönnum.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) dapagliflozins í plasma var 12,9 klst. eftir inntöku staks skammts af dapagliflozini 10 mg hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðaltal heildar altækrar úthreinsunar dapagliflozins eftir gjöf í æð var 207 ml/mín. Dapagliflozin og skyld umbrotsefni skiljast aðallega út með þvagi og minna en 2% skiljast út sem óbreytt dapagliflozin. Eftir gjöf 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin skammts endurheimtust 96% af skammtinum, 75% í þvagi og 21% í hægðum. Í hægðum var um það bil 15% af skammtinum skilað út í upprunalegu formi.

Línulegt samband

Útsetning fyrir dapagliflozini jókst í réttu hlutfalli við aukinn dapagliflozin skammt, á skammtabilinu 0,1 til 500 mg og lyfjahvörf breyttust ekki með tíma við endurtekna daglega skammta í allt að 24 vikur.

Sérstakir sjúklíngahópar

Skert nýrnastarfsemi

Við jafnvægi (20 mg af dapagliflozini einu sinni á sólarhring í 7 daga), var meðalútsetning fyrir dapagliflozini, hjá sjúklíngum með sykursýki af tegund 2 og vægt, miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi (ákvarðað með úthreinsun íohexols úr plasma), 32%, 60%, og 87% hærra, talið í sömu röð, en hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 og eðlilega nýrnastarfsemi. Útskilnaður glúkósa í þvagi eftir 24-klst. við jafnvægi var mjög háður nýrnastarfsemi og 85, 52, 18 og 11 g af glúkósa/sólarhring voru skilin út hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 og eðlilega, vægt skerta, miðlungsmikið skerta og verulega skerta nýrnastarfsemi, talið í sömu röð. Áhrif blóðskilunar á útsetningu fyrir dapagliflozini eru ekki þekkt.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá einstaklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkar A og B) var meðal C_{max} dapagliflozins allt að 12% hærra og meðal AUC dapagliflozins allt að 36% hærra, samanborið við sambærilega heilbrigða einstaklinga í viðmiðunarhóp. Þessi munur var ekki talinn hafa klínísku þýðingu. Hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) var

meðal C_{\max} dapagliflozins 40% hærra og meðal AUC dapagliflozins allt að 67% hærra en hjá sambærilegum heilbrigðum einstaklingum í viðmiðunarhóp.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Engin klínískt mikilvæg aukning er á útsetningu, byggt eingöngu á aldri, hjá einstaklingum allt að 70 ára. Hins vegar má búast við aukinni útsetningu vegna aldurstengdrar skerðingar á nýrnastarfsemi. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að draga ályktanir varðandi útsetningu hjá sjúklingum >70 ára.

Börn

Lyfjahlörf hjá börnum hafa ekki verið rannsökuð.

Kyn

Meðal AUC_{ss} fyrir dapagliflozin hjá konum var metið vera um 22% hærra en hjá körlum.

Kynþáttur

Enginn munur sem hafði klíniska þýðingu var á altækri útsetningu milli hvítra, þeldökkra og Asíubúa.

Líkamsþyngd

Útsetning fyrir dapagliflozini minnkaði með aukinni líkamsþyngd. Því getur útsetning hjá léttum sjúklingum verið nokkuð meiri og útsetning hjá þyngri sjúklingum verið nokkuð minni. Hins vegar var munur á útsetningu ekki talinn hafa klíniska þýðingu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni, krabbameinsvaldandi áhrifum og frjósemi. Dapagliflozin olli ekki myndun æxla, hvorki hjá músum né rottum, í þeim skammtastærðum sem voru prófaðar, í tveggja ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Bein lyfjagjöf dapagliflozins hjá ungum rottum sem eru nýhættar á spena og óbein útsetning á síðari hluta meðgöngu (tímabil sem svarar til annars og síðasta þriðjungs meðgöngu hvað varðar nýrnaþroska hjá mönnum) og þegar ungar eru á spena, tengjast hvert fyrir sig aukinni tíðni og/eða umfangi útvíkkana á nýrnaskjöldum og nýrnarpíplum hjá afkvæmum.

Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum rottum var greint frá útvíkkunum á nýrnaskjöldum og nýrnarpíplum við allar skammtastærðir þegar dapagliflozin var gefið ungum rottum frá aldrinum 21 daga til 90 daga; útsetning í rottuungum við lægsta skammt sem prófaður var, var ≥ 15 sinnum hærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn. Þessar niðurstöður voru tengdar við skammtaháða aukningu í þyngd nýrna og greinanlega nýrnastækkun sem komu fram við allar skammtastærðir. Útvíkkarir á nýrnaskjöldum og nýrnarpíplum sem komu fram hjá ungum rottum voru ekki gengnar að fullu til baka 1 mánuði eftir að lyfjagjöf var hætt.

Í aðskilinni rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu, fengu unगाfullar rottur lyfið frá og með 6. degi meðgöngu fram á 21. dag eftir got, og ungar voru óbeint útsettir *in vitro* og meðan þeir voru á spena. (Samhliða var gerð rannsókn á útsetningu dapagliflozins í mjólk og ungum.) Aukin tíðni eða alvarleiki útvíkkana á nýrnaskjöldum kom fram hjá fullorðnum afkvæmum mæðra sem fengu lyfið, þó aðeins við stærsta skammtinn sem var prófaður (í tengslum við útsetning fyrir dapagliflozini hjá mæðrum og ungum var 1.415 falt og 137 falt, talið í sömu röð, það gildi sem sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum). Frekari eiturverkanir á þroska takmörkuðust við skammtaháða lækun á þyngd unga, og komu einungis fram við skammta ≥ 15 mg/kg/sólarhring (í tengslum við útsetningu hjá ungum sem er ≥ 29 sinnum hærri en það sem sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum). Eiturverkanir hjá móður komu einungis fram við stærsta skammtinn sem var prófaður, og takmörkuðust við skammvinna lækun líkamsþyngdar og fæðuneyslu við skammtagjöf. Mörk þess að engar aukaverkanir á þroska koma fram (NOAEL), minnsti skammturinn sem var prófaður, eru tengd altækri

útsetningu hjá móður sem er um það bil 19 sinnum hærrí en sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum.

Í viðbótarrannsóknun á þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum og kanínum, var dapagliflozin gefið á tímabilum þegar mest líffæramyndun átti sér stað hjá hvorri tegund fyrir sig. Hvorki komu fram eiturvekanir hjá móður né á þroska hjá kanínum við alla skammta sem prófaðir voru; við stærsta skammtinn sem var prófaður var útsetning um það bil 1.191-falt hærrí en sést við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum. Hjá rottum hafði dapagliflozin hvorki banvæn áhrif á fóstur né vanskapandi áhrif við útsetningu sem var allt að 1.441-falt sú útsetning sem sést við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460i)
Laktósi
Krospóvíón (E1202)
Kísiltvíoxíð (E551)
Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð

Pólývínýl alkóhól (E1203)
Títantvíoxíð (E171)
Makrogol 3350
Talkúm (E553b)
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál-þynnur
Pakkningar með 10 filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum þynnum
Pakkningar með 14, 28 og 98 filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum dagatalsþynnum.
Pakkningar með 30x1 og 90x1 filmuhúðaðri töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/12/795/006 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/007 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/008 98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/009 30 x 1 (stakskammta) filmuhúðuð tafla
EU/1/12/795/010 90 x 1 (stakskammta) filmuhúðuð tafla
EU/1/12/795/011 10 filmuhúðaðar töflur

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. nóvember 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. ágúst 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Þýskaland

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Forxiga 5 mg töflur

Sykursýki af tegund 1: Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

Sykursýki af tegund 2: Lyfið er lyfseðilsskylt.

Hjartabilun með einkennum og skertu útfallsbroti: Lyfið er lyfseðilsskylt.

Forxiga 10 mg töflur

Sykursýki af tegund 2: Lyfið er lyfseðilsskylt.

Hjartabilun með einkennum og skertu útfallsbroti: Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en til markaðssetningar kemur á nýrri ábendingu dapagliflozins fyrir fullorðna, sem meðferð þegar fullnægjandi stjórn hefur ekki náðst á sykursýki af tegund 1 til viðbótar við insúlín hjá sjúklingum með líkamsþyngdarstuðul $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, þegar fullnægjandi blóðsykursstjórn er ekki náð með insúlíni eingöngu þrátt fyrir ákjósanlegustu insúlínmeðferð, þarf markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi varðandi innihald og útlit fræðsluefnisins, þ.m.t. samskiptaáætlun, dreifingarleið og alla aðra þætti áætlunarinnar, við þar til bær yfirvöld í hverju aðildarríki.

Fræðsluefninu er ætlað að veita leiðbeiningar um hvernig eigi að meðhöndla hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (diabetic ketoacidosis; DKA) hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1.

Markaðsleyfishafa ber að tryggja að í hverju aðildarríki þar sem dapagliflozin er markaðssett við sykursýki af tegund 1 hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búast má ávísi, afhendi eða noti lyfið aðgang að:

- Leiðbeiningum fyrir heilbrigðisstarfsmenn þ.m.t gátlista fyrir lækna
- Leiðbeiningum fyrir sjúkling og umönnunaraðila
- Sjúklingakorti

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn, þ.m.t. gátlisti fyrir lækna, skulu innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Dapagliflozin kemur ekki í staðinn fyrir insúlín (og hefur ekki áhrif á insúlínnæmi).
- Hætta á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (DKA) eykst við dapagliflozinmeðferð.
- Meðan á meðferð með dapagliflozini stendur munu glúkósagildi ekki endurspegla insúlínþörf nægilega vel, og DKA getur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með dapagliflozini jafnvel þótt glúkósagildi í blóði séu lægri en 14 mmól/l (250 mg/dl). Því þarf að bæta ketónmælingum við glúkósamælingar.
- Sjúklingar með DKA við eðlilegt magn blóðsykurs gætu þurft glúkósa sem viðbót við venjubundna meðferð við DKA og stöðva skal meðferð með dapagliflozini ef DKA kemur fram.
- Leiðbeiningar fyrir lækni til að meta hvort ávísun dapagliflozins henti sjúklingnum, t.d. val á sjúklingum byggt m.a. á meðferðarheldni með insúlíni og greinimörkum (thresholds) insúlíns, beta-hýdroxýbútýrat (BHB) $< 0,6 \text{ mmól/l}$ eða ketón í þvagi $< 1+$, BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, áhættuþættir DKA ekki til staðar.
- Leiðbeiningar fyrir lækni til að meta hvort sjúklingur sé tilbúinn og geti mælt ketóna sjálf/ur fyrir meðferð og meðan á henni stendur.
- Samantekt á ráðleggingum fyrir sjúklinga, sérstaklega hvað varðar mælingu ketóna í blóði og hvernig eigi að bregðast við veikindadögum.
- Fyrir þá sem nota dælu: takmarkið ávísun dapagliflozins við sjúklinga sem hafa reynslu af notkun dæla, almennum úrræðum við bilanaleit þegar truflun verður á insúlíngjöf með dælunni ef dælan bilar.
- Ráðleggja skal sjúklingi og meta aðheldni þeirra hvað varðar ketónmælingu með því að ákvarða grunnildi ketóna 1 til 2 vikum áður en meðferð hefst og tryggja að sjúklingur:
 - Hafi fengið fræðslu/þjálfun í ketónmælingu, og geti túlkað/brugðist við niðurstöðum mælinga
 - Geti/vilji framkvæma ketónmælingar samkvæmt fyrirmælum
 - Sé nægilegur upplýstur um hvernig eigi að bregðast við veikindadögum
- Tryggja skal að sjúklingar séu á ákjósanlegustu insúlínmeðferð áður en meðferð með dapagliflozini hefst.
- Stöðva skal meðferð með dapagliflozini tímabundið fyrir skurðaðgerðir eða við sjúkrahúsinnlögn vegna bráðra alvarlegra veikinda.

- Ef viðbót dapagliflozins leiðir til marktækt minni insúlínþarfar skal íhuga að stöðva meðferð dapagliflozins til að forðast mikla hættu á DKA.

Leiðbeiningar fyrir sjúkling og umönnunaraðila skulu innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Dapagliflozin kemur ekki í staðinn fyrir insúlín
- Ketónblóðsýring af völdum sykursýki (DKA) getur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með dapagliflozini jafnvel þótt glúkósagildi í blóði séu lægri en 14 mmól/l (250 mg/dl), þ.e. útskýring á hugtakinu DKA við eðlilegt magn blóðsykurs
- Teikn/einkenni ketónblóðsýringar – ef ekki næst fullnægjandi stjórn á því getur það verið alvarlegt og banvænt.
- Hvernig mæla á ketón, hvernig túlka eigi niðurstöðurnar og hvað eigi að gera við blóðketónhækkun/ ketónblóðsýringu (hafa samstundis samband við heilbrigðisstarfsmann ef beta-hýdroxybútýrat (BHB) > 0,6 mmól/l ásamt einkennum eða ef BHB > 1,5 mmól/l með eða án einkenna)
- Einungis skal minnka skammt insúlíns meðan á meðferð stendur ef nauðsyn krefur til að koma í veg fyrir blóðsykurslækkun og skal gera það með varúð til að forðast ketósu og ketónblóðsýringu
- Ekki byrja á kaloríu- eða kolvetnaskertu mataræði meðan á meðferð stendur

Sjúklingakort skal innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Sýna skal öryggiskortið öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem leitað er til.
 - Ketónblóðsýring af völdum sykursýki (DKA) getur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með dapagliflozini jafnvel þótt glúkósagildi í blóði séu lægri en 14 mmól/l (250 mg/dl).
 - Teikn/einkenni ketónblóðsýringar
 - Sjúklingar með ketónblóðsýringu við eðlilegt magn blóðsykurs eiga að fá glúkósa, insúlín og vökva og stöðva skal meðferð með dapagliflozini.
 - Stöðva skal meðferð með dapagliflozini tímabundið fyrir skurðaðgerðir eða við sjúkrahúsinnlögn vegna bráðra alvarlegra veikinda.
 - Tengiliðaupplýsingar þess sem ávísar lyfinu og nafn sjúklings.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að meta tíðni DKA hjá dapagliflozin notendum með sykursýki af tegund 1 (T1DM) eftir innleiðingu fræðsluefnis í Evrópu, skal markaðsleyfishafi framkvæma og senda inn niðurstöður úr áhorfsferilrannsókn þar sem notaðar eru fyrirliggjandi upplýsingar í Evrópulöndum þar sem dapagliflozin verður markaðssett fyrir sykursýki af tegund 1.	31/12/2026

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA 5 mg****1. HEITI LYFS**

Forxiga 5 mg filmhúðaðar töflur
dapagliflozin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 5 mg af dapagliflozini.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmhúðaðar töflur

14 filmhúðaðar töflur
28 filmhúðaðar töflur
30x1 filmhúðuð tafla
90x1 filmhúðuð tafla
98 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/795/001 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/002 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/003 98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/004 30 x 1 (stakskammta) filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/005 90 x 1 (stakskammta) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

forxiga 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
RIFGATAÐAR STAKSKAMMTAÞYNNUR 5 mg**

1. HEITI LYFS

Forxiga 5 mg töflur
dapagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÓRIFGATAÐAR DAGATALSÞYNNUR 5 mg

1. HEITI LYFS

Forxiga 5 mg töflur
dapagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur Þriðjudagur Miðvikudagur Fimmtudagur Föstudagur Laugardagur Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTIR UMBÚÐUM

YTRI ASKJA 10 mg

1. HEITI LYFS

Forxiga 10 mg filmuhúðaðar töflur
dapagliflozin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 10 mg af dapagliflozini.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðaðar töflur

10 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30x1 filmuhúðuð tafla
90x1 filmuhúðuð tafla
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/12/795/006 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/007 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/008 98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/009 30 x 1 (stakskammta) filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/010 90 x 1 (stakskammta) filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/011 10 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

forxiga 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
RIFGATAÐAR STAKSKAMMTAÞYNNUR 10 mg**

1. HEITI LYFS

Forxiga 10 mg töflur
dapagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÓRIFGATAÐAR DAGATALSÞYNNUR 10 mg**

1. HEITI LYFS

Forxiga 10 mg töflur
dapagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur Þriðjudagur Miðvikudagur Fimmtudagur Föstudagur Laugardagur Sunnudagur

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÓRIFGATAÐAR ÞYNNUR 10 mg**

1. HEITI LYFS

Forxiga 10 mg töflur
dapagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Forxiga 5 mg filmuhúðaðar töflur dapagliflozin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Forxiga og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Forxiga
3. Hvernig nota á Forxiga
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Forxiga
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Forxiga og við hverju það er notað

Upplýsingar um Forxiga

Forxiga inniheldur virka efnið dapagliflozin. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast hemlar samflutningspróteins natríumglúkósa 2 (SGLT2 hemlar). Lyfin verka með því að blokka SGLT2 próteinið í nýrunum. Með því að blokka próteinið eru blóðsykur (glúkósi), salt (natríum) og vatn fjarlægð úr líkamanum með þvagi.

Við hverju Forxiga er notað

Forxiga er notað hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára og eldri) til að meðhöndla:

- ef ekki næst stjórn á sykursýki af tegund 1 með insúlíni eingöngu.
- Forxiga er notað ásamt insúlíni.
- **Sykursýki af tegund 2**
- ef ekki er hægt að hafa stjórn á sykursýki af tegund 2 með mataræði og hreyfingu.
- hægt er að nota Forxiga eingöngu eða með öðrum lyfjum við sykursýki.
- Mikilvægt er að fylgja áfram þeim ráðleggingum varðandi mataræði og hreyfingu sem þú hefur fengið hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.
- **Hjartabilun**
- hjá sjúklingum með einkenni sem stafa af veikum samdrætti í hjarta.

Hvað er sykursýki og hvernig hjálpar Forxiga?

Til eru 2 gerðir af sykursýki:

- Í sykursýki af tegund 1 framleiðir líkaminn næstum ekkert insúlín.
- Í sykursýki af tegund 2 framleiðir líkaminn ekki nóg af insúlíni eða getur ekki notað almennilega það insúlín sem hann framleiðir.
- Báðar þessar tegundir sykursýki valda miklu magni af sykri í blóði. Þetta getur leitt til alvarlegra vandamála, til dæmis hjarta- og nýrnasjúkdóma, blindu og lélegs blóðflæðis í hand- og fótleggjum.
- Forxiga verkar með því að fjarlægja umframsykur úr líkamanum. Ef þú ert með sykursýki af tegund 2 getur það hjálpað til við að koma í veg fyrir hjartasjúkdóma.

Hvað er hjartabilun og hvernig hjálpar Forxiga?

- Þessi tegund hjartabilunar kemur fram þegar hjartað er veikt og getur ekki dælt nægilega miklu blóði til lungna og annarra hluta líkamans. Þetta getur leitt til alvarlegra sjúkdóma og sjúkrahúsinnlagnar.
- Algengustu einkenni hjartabilunar eru mæði, þreyta eða mikil þreyta sem er alltaf til staðar, og ökklabjúgur.
- Forxiga hjálpar til við að vernda hjartað frá því að verða enn veikara og dregur úr einkennum. Það getur dregið úr þörf fyrir sjúkrahúsinnlögn og getur hjálpað sumum sjúklingum að lifa lengur.

2. Áður en byrjað er að nota Forxiga

Ekki má nota Forxiga

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dapagliflozini eða einhverju öðru innihaldsefni Forxiga (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Hafðu samband við lækinn eða næsta sjúkrahús tafarlaust:

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki:

- Ef þú ert með sykursýki og fram kemur ógleði eða uppköst, kviðverkur, mikill þorsti, hröð og djúp öndun, ringlun, óvanaleg syfja eða þreyta, sæt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragði í munni, eða breytt lykt af þvagi eða svita eða hratt þyngdartap.
- Einkennin hér fyrir ofan geta verið merki um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki – alvarlegt, stundum lífshættulegt ástand sem getur komið fram við sykursýki vegna aukins magns ketóna í þvagi eða blóði, sem kemur fram í rannsóknum.
- Hætta á að ketónblóðsýring komi fram getur aukist við langvarandi föstu, mikla áfengisneyslu, ofþornun, ef insúlínskammtar eru minnkaðir skyndilega eða ef insúlínþörf eykst vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda.
- Þegar þú færð meðferð með Forxiga getur ketónblóðsýring af völdum sykursýki komið fram jafnvel þótt blóðsykurinn sé innan eðlilegra marka.
- Hætta á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki er mismikil fyrir sykursýki af tegund 1 og tegund 2:
 - mjög sjaldgæf við sykursýki af tegund 2.
 - hættan er meiri við sykursýki af tegund 1 – það er vegna þess að líkaminn framleiðir næstum ekkert insúlín og ketónblóðsýring af völdum sykursýki getur komið fram við skyndilega lækkun insúlínkammts (t.d. ef gleymst hefur að gefa insúlín eða vegna vandamála með insúlínþennann eða -dæluna).

Ef þú ert með sykursýki af tegund 1:

- Talaðu við lækinn um hættuna á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki áður en þú byrjar að nota Forxiga.
- Læknirinn segir þér hvenær þú eigir að mæla ketóna í blóði eða þvagi og hvað þú eigir að gera ef ketóngildi hafa hækkað:
 - Ef gildi ketóna í blóði er á bilinu 0,6 til 1,5 mmól/l (eða ketónar í þvagi +) getur þú þurft að taka viðbótarinsúlín, drekka vatn og, ef glúkósi í blóði er innan eðlilegra marka eða lágur getur þú þurft að neyta kolvetna. Þú skalt mæla ketóngildi aftur eftir 2 klst. Leitaðu lækniástoðar tafarlaust og hættu að nota Forxiga ef gildin eru viðvarandi og einkenni til staðar.
 - Ef gildi ketóna í blóði er 1,5 til 3,0 mmól/l (eða ketónar í þvagi ++) er hugsanlegt að þú sért að þróa með þér ketónblóðsýringu af völdum sykursýki. Leitaðu lækniástoðar tafarlaust og hættu að taka Forxiga. Þú getur þurft að taka viðbótarinsúlín, drekka vatn og ef glúkósi í blóði er innan eðlilegra marka eða lágur getur þú þurft að neyta kolvetna. Þú skalt mæla ketóngildi aftur eftir 2 klst.

- Ef gildi ketóna í blóði er yfir 3,0 mmól/l (eða ketónar í þvagi +++) ertu sennilega með ketónblóðsýringu af völdum sykursýki, farðu á bráðamóttöku án tafar og hættu töku Forxiga. Þú getur þurft að taka viðbótarinsúlín, drekka vatn og ef glúkósi í blóði er innan eðlilegra marka eða lágur getur þú þurft að neyta kolvetna.

Ef þig grunar að þú sért með ketónblóðsýringu af völdum sykursýki skaltu strax hafa samband við lækni eða næsta sjúkrahús og hætta töku lyfsins.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng:

- Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms ásamt hita eða almennum lasleika. Þetta gætu verið einkenni mjög sjaldgæfrar en alvarlegrar eða jafnvel lífshættulegrar sýkingar sem kallast drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep, sem eyðileggur vefinn undir húðinni. Drepmyndandi fellsbólgu verður að meðhöndla tafarlaust.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Forxiga er notað:

- ef þú ert með sykursýki og ert með nýrnasjúkdóm – læknirinn gæti beðið þig um að taka viðbótarlyf eða annað lyf til að hafa stjórn á blóðsykrinum.
- ef þú ert með sykursýki og ert með hjartabilun – læknirinn gæti beðið þig um að taka annað lyf til að meðhöndla hjartabilunina.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú notar blóðþrýstingslækkandi lyf og ert með sögu um lágan blóðþrýsting. Frekari upplýsingar má finna hér fyrir neðan í „Notkun annarra lyfja samhliða Forxiga“.
- ef þú ert með mjög mikinn sykur í blóði sem getur valdið vökvaskorti (mikið vökvatap). Hugsanleg einkenni vökvaskorts eru talin upp í kafla 4. Segðu læknum frá því, áður en þú tekur Forxiga, ef þú ert með eitthvert þessara einkenna.
- ef þú ert með eða færð ógleði, uppköst eða hita eða ef þú getur ekki borðað eða drukkið. Þetta getur valdið vökvaskorti. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að taka Forxiga þangað til þér batnar, til að koma í veg fyrir vökvaskort.
- ef þú færð oft þvagfærasýkingar.

Ef eitthvað af ofantöldu á við þig (eða ef þú ert ekki viss), skaltu ræða við læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú tekur Forxiga.

Sykursýki og umhirða fóta

Ef þú ert með sykursýki er mikilvægt að skoða fætuna reglulega og fylgja öllum öðrum ráðleggingum varðandi umhirðu fóta sem heilbrigðisstarfsmaður hefur gefið þér.

Nýrnastarfsemi

Ef þú ert með sykursýki skal rannsaka nýrnastarfsemi áður en þú byrjar að taka lyfið og meðan þú tekur lyfið.

Glúkósi í þvagi

Vegna verkunarmáta Forxiga mælist þvag jákvætt fyrir sykri meðan þú tekur lyfið.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Forxiga hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára, þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Forxiga

Látið læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Segðu læknum sérstaklega frá því:

- ef þú tekur lyf sem losar vatn úr líkamanum (þvagræsilyf).
- ef þú ert með sykursýki af tegund 2 og tekur önnur lyf sem draga úr blóðsykursmagni, eins og insúlín eða súlfónýlúrealyf. Læknirinn gæti minnkað skammta þessara lyfja til að koma í veg fyrir að blóðsykursmagn verði of lágt (blóðsykursfall).

Ef þú notar Forxiga við sykursýki af tegund 1 er mikilvægt að þú haldir áfram að nota insúlín.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ef þungun á sér stað skal stöðva meðferð með Forxiga, þar sem notkun þess er ekki ráðlögð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Ráðfærðu þig við lækinn um hvernig best er að hafa stjórn á blóðsykri á meðgöngu.

Ráðfærðu þig við lækinn ef þú vilt vera með eða ert með barn á brjósti áður en þú tekur lyfið. Ekki nota Forxiga ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er þekkt hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Forxiga hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Notkun lyfsins með öðrum lyfjum sem kallast súlfónýlúrealyf eða insúlíni, getur valdið of lágum blóðsykri (blóðsykursfalli) sem getur valdið einkennum eins og skjálfta, svitamyndun og breytingum á sjón, og geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Ekki aka eða nota verkfæri eða vélar ef þig sundlar meðan þú tekur Forxiga.

Forxiga inniheldur laktósa

Forxiga inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækinn áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Forxiga

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Hve mikið á að taka

Ef þú notar Forxiga við sykursýki af tegund 1:

- Ráðlagður skammtur er ein 5 mg tafla dag hvern.

Ef þú notar Forxiga við sykursýki af tegund 2 eða hjartabilun:

- Ráðlagður skammtur er ein 10 mg tafla dag hvern.
- Læknirinn getur látið þig byrja á að taka 5 mg skammt ef þú ert með lifrарvandamál.
- Læknirinn ávísar þeim styrkleika sem hæfir þér.

Taka lyfsins

- Gleyptu töfluna í heilu lagi með hálfu glasi af vatni.
- Hægt er að taka töfluna með eða án matar.
- Taka má töfluna hvenær dagsins sem er. Hins vegar skaltu reyna að taka töfluna alltaf á sama tíma dags. Það auðveldar þér að muna eftir að taka hana.

Læknirinn gæti ávísað Forxiga ásamt öðrum lyfjum. Mundu eftir að taka þau lyf eins og læknirinn hefur mælt fyrir um. Þetta hjálpar til við að ná sem bestum heilsufarslegum árangri.

Mataræði og hreyfing getur stuðlað að því að blóðsykurinn nýtist betur. Ef þú ert með sykursýki er mikilvægt að fara eftir áætlun um mataræði og hreyfingu sem læknirinn hefur ráðlagt meðan á töku Forxiga stendur.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri töflur af Forxiga en þú átt að gera, skaltu hafa samband við lækni eða fara á sjúkrahús án tafar. Hafðu lyfið meðferðis.

Ef gleymist að taka Forxiga

Hvernig bregðast skal við ef gleymist að taka töflu fer eftir því hversu langt er þangað til taka á næsta skammt.

- Ef 12 klst. eða meira eru þangað til taka á næsta skammt, skaltu taka skammt af Forxiga um leið og þú manst eftir því. Síðan skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef innan við 12 klst. eru þangað til taka á næsta skammt, skaltu sleppa skammtinum sem þú gleymdir. Síðan skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt af Forxiga til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Forxiga

Ekki hætta að taka Forxiga án þess að ráðfæra þig við lækinn fyrst. Ef þú ert með sykursýki gæti blóðsykurinn hækkað ef þú tekur ekki lyfið.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu strax samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fram:

- **ofnæmisbjúgur**, kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum).
Þetta eru einkenni ofnæmisbjúgs:
 - þroti í andliti, tungu eða hálsi
 - erfiðleikar við að kyngja
 - ofsakláði og öndunarerfiðleikar.
- **ketónblóðsýring** – sem er algeng hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) og mjög sjaldgæf hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).
Þetta eru einkenni ketónblóðsýringar (sjá einnig kafla 2 Varnaðarorð og varúðarreglur):
 - aukið magn ketóna í þvagi eða blóði
 - ógleði eða uppköst
 - kviðverkur
 - mikill þorsti
 - hröð og djúp öndun
 - ringlun
 - óvenjuleg syfja eða þreyta
 - sæt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragði í munni eða breytt lykt af þvagi eða svita
 - hratt þyngdartap.Þetta getur gerst óháð blóðsykursmagni. Læknirinn gæti ákveðið að stöðva meðferð með Forxiga tímabundið eða varanlega.
- **dreppmyndandi fellsbólga í spöng** eða Fourniers drep, alvarleg mjúkvæfssýking kynfæra eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms, kemur örsjaldan fyrir.

Hættu að taka Forxiga og leitaðu til læknis eins fljótt og hægt er ef þú verður vör/var við einhverja af eftirfarandi aukaverkunum, sem eru alvarlegar:

- **þvagfærasýking**, algeng aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
Þetta eru einkenni alvarlegrar þvagfærasýkingar:
 - hiti og/eða kuldahrollur

- sviðatilfinning við þvaglát
- verkur í baki eða síðu.

Leitaðu til læknis strax ef þú tekur eftir blóði í þvagi, þó slíkt sé sjaldgæft.

Hafðu samband við lækninn eins fljótt og hægt er ef eftirfarandi aukaverkanir koma fyrir:

- **lágt blóðsykursmagn** (blóðsykursfall), mjög algeng aukaverkun (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá sjúklingum með sykursýki sem taka lyfið með súlfónýlúrealyfi eða insúlíni.
Þetta eru einkenni lágs blóðsykurs:
 - skjálfti, svitamyndun, mikill kvíði, hraður hjartsláttur
 - hungurtilfinning, höfuðverkur, sjónbreytingar
 - skapbreytingar eða ringl.

Læknirinn mun segja þér hvernig á að meðhöndla lágt blóðsykursmagn og hvað á að gera ef einhver ofantalinna einkenna koma fram.

Aðrar aukaverkanir við töku Forxiga:

Algengar

- kynfærasýking (þruska) í lim eða leggöngum (meðal einkenna eru erting, kláði, óvenjuleg útferð eða ólykt)
- bakverkur
- meiri eða tíðari þvaglát en venjulega
- breytingar á magni kólesteróls eða fitu í blóði (kemur fram í rannsóknnum)
- aukinn fjöldi rauðra blóðkorna (kemur fram í rannsóknnum)
- minni kreatínínhreinsun í nýrum (kemur fram í rannsóknnum) í upphafi meðferðar
- sundl
- útbrot

Sjaldgæfar (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- of mikið vökvatap (vökvaskortur, einkenni geta verið mikill munnþurrkur eða klísturtilfinning í munni, lítil eða engin þvaglát eða hraður hjartsláttur)
- þorsti
- hægðatregða
- þvaglát að nóttu til
- munnþurrkur
- þyngdartap
- aukning kreatíníns (kemur fram í blóðrannsóknnum) í upphafi meðferðar
- aukning þvagsýru (kemur fram í blóðrannsóknnum)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Forxiga

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni eða öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Forxiga inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dapagliflozin.
Hver Forxiga 5 mg filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 5 mg af dapagliflozini.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - töflukjarni: örkristallaður sellulósi (E460i), laktósi (mjólkursykur) (sjá kafla 2 „Forxiga inniheldur laktósa“), krospóvídón (E1202), kísiltvíoxíð (E551), magnesíumsterat (E470b).
 - filmuhúð: pólývínýl alkóhól (E1203), títantvíoxíð (E171), makrogol 3350, talkúm (E553b), gult járnóxíð (E172).

Lýsing á útliti Forxiga og pakkningastærðir

Forxiga 5 mg filmuhúðaðar töflur eru gular og kringlóttar og 0,7 cm í þvermál. Þær eru með „5“ á annarri hliðinni og „1427“ á hinn.

Forxiga 5 mg töflur eru í álþynnupakkningum með 14, 28 eða 98 filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum dagatalsþynnum og 30x1 eða 90x1 filmuhúðaðri töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Þýskaland

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

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

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 41 03 7080

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 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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 79 363 2222

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

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Forxiga 10 mg filmuhúðaðar töflur dapagliflozin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Forxiga og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Forxiga
3. Hvernig nota á Forxiga
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Forxiga
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Forxiga og við hverju það er notað

Upplýsingar um Forxiga

Forxiga inniheldur virka efnið dapagliflozin. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast hemlar samflutningspróteins natríumglúkósa 2 (SGLT2 hemlar). Lyfin verka með því að blokka SGLT2 próteinið í nýrunum. Með því að blokka próteinið eru blóðsykur (glúkósi), salt (natríum) og vatn fjarlægð úr líkamanum með þvagi.

Við hverju Forxiga er notað

Forxiga er notað hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára og eldri) til að meðhöndla:

- **Sykursýki af tegund 2**
 - ef ekki er hægt að hafa stjórn á sykursýki af tegund 2 með mataræði og hreyfingu.
 - hægt er að nota Forxiga eingöngu eða með öðrum lyfjum við sykursýki.
 - Mikilvægt er að fylgja áfram þeim ráðleggingum varðandi mataræði og hreyfingu sem þú hefur fengið hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.
- **Hjartabilun**
 - hjá sjúklingum með einkenni sem stafa af veikum samdrætti í hjarta.

Hvað er sykursýki af tegund 2 og hvernig hjálpar Forxiga?

- Í sykursýki af tegund 2 framleiðir líkaminn ekki nóg af insúlíni eða getur ekki notað almennilega það insúlín sem hann framleiðir. Þetta veldur miklu magni af sykri í blóði. Þetta getur leitt til alvarlegra vandamála, til dæmis hjarta- og nýrnasjúkdóma, blindu og lélegs blóðflæðis í hand- og fótleggjum.
- Forxiga verkar með því að fjarlægja umframsykur úr líkamanum. Það getur einnig hjálpað til við að koma í veg fyrir hjartasjúkdóma.

Hvað er hjartabilun og hvernig hjálpar Forxiga?

- Þessi tegund hjartabilunar kemur fram þegar hjartað er veikt og getur ekki dælt nægilega miklu blóði til lungna og annarra hluta líkamans. Þetta getur leitt til alvarlegra sjúkdóma og sjúkrahúsinnlagnar.
- Algengustu einkenni hjartabilunar eru mæði, þreyta eða mikil þreyta sem er alltaf til staðar, og ökklabjúgur.

- Forxiga hjálpar til við að vernda hjartað frá því að verða enn veikara og dregur úr einkennum. Það getur dregið úr þörf fyrir sjúkrahúsinnlögn og getur hjálpað sumum sjúklingum að lifa lengur.

2. Áður en byrjað er að nota Forxiga

Ekki má nota Forxiga

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dapagliflozini eða einhverju öðru innihaldsefni Forxiga (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Hafðu samband við lækinn eða næsta sjúkrahús tafarlaust:

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki:

- Ef þú ert með sykursýki og fram kemur ógleði eða uppköst, kviðverkur, mikill þorsti, hröð og djúp öndun, ringlun, óvanaleg syfja eða þreyta, sætt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragði í munni, eða breytt lykt af þvagi eða svita eða hratt þyngdartap.
- Einkennin hér fyrir ofan geta verið merki um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki – alvarlegt, stundum lífshættulegt ástand sem getur komið fram við sykursýki vegna aukins magns ketóna í þvagi eða blóði, sem kemur fram í rannsóknum.
- Hætta á að ketónblóðsýring komi fram getur aukist við langvarandi föstu, mikla áfengisneyslu, ofþornun, ef insúlínskammtar eru minnkaðir skyndilega eða ef insúlínþörf eykst vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda.
- Þegar þú færð meðferð með Forxiga getur ketónblóðsýring af völdum sykursýki komið fram jafnvel þótt blóðsykurinn sé innan eðlilegra marka.

Ef þig grunar að þú sért með ketónblóðsýringu af völdum sykursýki skaltu strax hafa samband við lækni eða næsta sjúkrahús og hætta töku lyfsins.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng:

- Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms ásamt hita eða almennum lasleika. Þetta gætu verið einkenni mjög sjaldgæfrar en alvarlegrar eða jafnvel lífshættulegrar sýkingar sem kallast drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep, sem eyðileggur vefinn undir húðinni. Drepmyndandi fellsbólgu verður að meðhöndla tafarlaust.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Forxiga er notað:

- ef þú ert með sykursýki af tegund 1 – tegund sykursýki sem kemur yfirleitt fram á unga aldri og líkaminn framleiðir ekkert insúlín.
- ef þú ert með sykursýki og ert með nýrnasjúkdóm – lækni þinn gæti beðið þig um að taka viðbótarlyf eða annað lyf til að hafa stjórn á blóðsykrinum.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm – lækni þinn gæti látið þig byrja á minni skammti.
- ef þú notar blóðþrýstingslækkandi lyf og ert með sögu um lágan blóðþrýsting. Frekari upplýsingar má finna hér fyrir neðan í „Notkun annarra lyfja samhliða Forxiga“.
- ef þú ert með mjög mikinn sykurlaugar í blóði sem getur valdið vökvaskorti (mikið vökvatap). Hugsanleg einkenni vökvaskorts eru talin upp í kafla 4. Segðu læknum frá því, áður en þú tekur Forxiga, ef þú ert með eitthvert þessara einkenna.
- ef þú ert með eða færð ógleði, uppköst eða hita eða ef þú getur ekki borðað eða drukkið. Þetta getur valdið vökvaskorti. Lækni þinn gæti beðið þig um að hætta að taka Forxiga þangað til þér batnar, til að koma í veg fyrir vökvaskort.
- ef þú færð oft þvagfærasýkingar.

Ef eitthvað af ofantöldu á við þig (eða ef þú ert ekki viss), skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú tekur Forxiga.

Sykursýki og umhirða fóta

Ef þú ert með sykursýki er mikilvægt að skoða fæturna reglulega og fylgja öllum öðrum ráðleggingum varðandi umhirðu fóta sem heilbrigðisstarfsmaður hefur gefið þér.

Nýrnastarfsemi

Ef þú ert með sykursýki skal rannsaka nýrnastarfsemi áður en þú byrjar að taka lyfið og meðan þú tekur lyfið.

Glúkósi í þvagi

Vegna verkunarmáta Forxiga mælist þvag jákvætt fyrir sykri meðan þú tekur lyfið.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Forxiga hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára, þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Forxiga

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Segðu læknum sérstaklega frá því:

- ef þú tekur lyf sem losar vatn úr líkamanum (þvagræsilyf).
- ef þú ert með sykursýki af tegund 2 og tekur önnur lyf sem draga úr blóðsykursmagni, eins og insúlín eða súlfónýlúrealyf. Læknirinn gæti minnkað skammta þessara lyfja til að koma í veg fyrir að blóðsykursmagn verði of lágt (blóðsykursfall).

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ef þungun á sér stað skal stöðva meðferð með Forxiga, þar sem notkun þess er ekki ráðlögð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Ráðfærðu þig við lækinn um hvernig best er að hafa stjórn á blóðsykri á meðgöngu.

Ráðfærðu þig við lækinn ef þú vilt vera með eða ert með barn á brjósti áður en þú tekur lyfið. Ekki nota Forxiga ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er þekkt hvort lyfið skilst út í brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

Forxiga hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Notkun lyfsins með öðrum lyfjum sem kallast súlfónýlúrealyf eða insúlíni, getur valdið of lágum blóðsykri (blóðsykursfalli) sem getur valdið einkennum eins og skjálfta, svitamyndun og breytingum á sjón, og geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Ekki aka eða nota verkfæri eða vélar ef þig sundlar meðan þú tekur Forxiga.

Forxiga inniheldur laktósa

Forxiga inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækinn áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Forxiga

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Hve mikið á að taka

- Ráðlagður skammtur er ein 10 mg tafla dag hvern.
- Læknirinn getur látið þig byrja á að taka 5 mg skammt ef þú ert með lifrarvandamál.
- Læknirinn ávísar þeim styrkleika sem hæfir þér.

Taka lyfsins

- Gleypu töfluna í heilu lagi með hálfu glasi af vatni.
- Hægt er að taka töfluna með eða án matar.
- Taka má töfluna hvenær dagsins sem er. Hins vegar skaltu reyna að taka töfluna alltaf á sama tíma dags. Það auðveldar þér að muna eftir að taka hana.

Læknirinn gæti ávísað Forxiga ásamt öðrum lyfjum. Mundu eftir að taka þau lyf eins og læknirinn hefur mælt fyrir um. Þetta hjálpar til við að ná sem bestum heilsufarslegum árangri.

Mataræði og hreyfing getur stuðlað að því að blóðsykurinn nýtist betur. Ef þú ert með sykursýki er mikilvægt að fara eftir áætlun um mataræði og hreyfingu sem læknirinn hefur ráðlagt meðan á töku Forxiga stendur.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri töflur af Forxiga en þú átt að gera, skaltu hafa samband við lækni eða fara á sjúkrahús án tafar. Hafðu lyfið meðferðis.

Ef gleymist að taka Forxiga

Hvernig bregðast skal við ef gleymist að taka töflu fer eftir því hversu langt er þangað til taka á næsta skammt.

- Ef 12 klst. eða meira eru þangað til taka á næsta skammt, skaltu taka skammt af Forxiga um leið og þú manst eftir því. Síðan skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef innan við 12 klst. eru þangað til taka á næsta skammt, skaltu sleppa skammtinum sem þú gleymdir. Síðan skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt af Forxiga til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Forxiga

Ekki hætta að taka Forxiga án þess að ráðfæra þig við lækni fyrst. Ef þú ert með sykursýki gæti blóðsykurinn hækkað ef þú tekur ekki lyfið.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu strax samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fram:

- **ofnæmisbjúgur**, kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum).
Þetta eru einkenni ofnæmisbjúgs:
 - þroti í andliti, tungu eða hálsi
 - erfiðleikar við að kyngja
 - ofsakláði og öndunarerfiðleikar.
- **ketónblóðsýring** – mjög sjaldgæf hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).
Þetta eru einkenni ketónblóðsýringar (sjá einnig kafla 2 Varnaðarorð og varúðarreglur):
 - aukið magn ketóna í þvagi eða blóði
 - ógleði eða uppköst
 - kviðverkur
 - mikill þorsti
 - hröð og djúp öndun
 - ringlun

- óvenjuleg syfja eða þreyta
- sætt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragði í munni eða breytt lykt af þvagi eða svita
- hratt þyngdartap

Þetta getur gerst óháð blóðsykursmagni. Læknirinn gæti ákveðið að stöðva meðferð með Forxiga tímabundið eða varanlega.

- **dreppmyndandi fellsbólga í spöng** eða Fourniers drep, alvarleg mjúkvæfssýking kynfæra eða á svæðinu milli kynfæra og endaþarms, kemur örsjaldan fyrir.

Hættu að taka Forxiga og leitaðu til læknis eins fljótt og hægt er ef þú verður vör/var við einhverja af eftirfarandi aukaverkunum, sem eru alvarlegar:

- **þvagfærasýking**, algeng aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
Þetta eru einkenni alvarlegrar þvagfærasýkingar:
 - hiti og/eða kuldaþrollur
 - sviðatilfinning við þvaglát
 - verkur í baki eða síðu.

Leitaðu til læknis strax ef þú tekur eftir blóði í þvagi, þó slíkt sé sjaldgæft.

Hafðu samband við lækninn eins fljótt og hægt er ef eftirfarandi aukaverkanir koma fyrir:

- **lágt blóðsykursmagn** (blóðsykursfall), mjög algeng aukaverkun (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá sjúklingum með sykursýki sem taka lyfið með súlfónýlúrealyfi eða insúlíni.
Þetta eru einkenni lágs blóðsykurs:
 - skjálfti, svitamyndun, mikill kvíði, hraður hjartsláttur
 - hungurtilfinning, höfuðverkur, sjónbreytingar
 - skapbreytingar eða ringl.

Læknirinn mun segja þér hvernig á að meðhöndla lágt blóðsykursmagn og hvað á að gera ef einhver ofantalinnu einkenna koma fram.

Aðrar aukaverkanir við töku Forxiga:

Algengar

- kynfærasýking (þruska) í lim eða leggöngum (meðal einkenna eru erting, kláði, óvenjuleg útferð eða ólykt)
- bakverkur
- meiri eða tíðari þvaglát en venjulega
- breytingar á magni kólesteróls eða fitu í blóði (kemur fram í rannsóknnum)
- aukinn fjöldi rauðra blóðkorna (kemur fram í rannsóknnum)
- minni kreatínínhreinsun í nýrum (kemur fram í rannsóknnum) í upphafi meðferðar
- sundl
- útbrot

Sjaldgæfar (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- of mikið vökvatap (vökvaskortur, einkenni geta verið mikill munnþurrkur eða klísturtilfinning í munni, lítill eða engin þvaglát eða hraður hjartsláttur)
- þorsti
- hægðatregða
- þvaglát að nóttu til
- munnþurrkur
- þyngdartap
- aukning kreatíníns (kemur fram í blóðrannsóknnum) í upphafi meðferðar
- aukning þvagsýru (kemur fram í blóðrannsóknnum)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Forxiga

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni eða öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Forxiga inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dapagliflozin.
Hver Forxiga 10 mg filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 10 mg af dapagliflozini.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - töflukjarni: örkristallaður sellulósi (E460i), laktósi (mjólkursykur) (sjá kafla 2 „Forxiga inniheldur laktósa“), krosþóvíðón (E1202), kísiltvíoxíð (E551), magnesíumsterat (E470b).
 - filmuhúð: pólývínýl alkóhól (E1203), títantvíoxíð (E171), makrogol 3350, talkúm (E553b), gult járnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Forxiga og pakkningastærðir

Forxiga 10 mg filmuhúðaðar töflur eru gular og demantslaga um það bil 1,1 x 0,8 cm horn í horn. Þær eru með „10“ á annarri hliðinni og „1428“ á hinn.

Forxiga 10 mg töflur eru í álþynnupakkningum með 10 filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum þynnum, 14, 28 eða 98 filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum dagatalsþynnum og 30x1 eða 90x1 filmuhúðaðri töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Þýskaland

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA

Bretland

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Viðauki IV

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um ósk um eins árs markaðsvernd

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Eins árs markaðsvernd**

CHMP fór yfir gögnin sem markaðsleyfishafinn lagði fram og tók tillit til ákvæða í grein 14(11) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 og telur að nýja ábendingin feli í sér verulegan klínískan ávinning umfram fyrirliggjandi meðferðarúræði eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni.