

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Forxiga 5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder dapagliflozin-propandiol-monohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver 5 mg tablett inneholder 25 mg vannfri laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

Gule, bikonvekse, runde, filmdrasjerte tabletter med en diameter på 0,7 cm diameter og med "5" trykket på én side og "1427" trykket på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forxiga er indisert til voksne til behandling av utilstrekkelig kontrollert

- diabetes mellitus type 2, som tillegg til diett og fysisk aktivitet, for å bedre glykemisk kontroll,
 - som monoterapi når metformin er uhensiktsmessig på grunn av intoleranse.
 - som tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes mellitus type 2.
- diabetes mellitus type 1, som tillegg til insulin hos pasienter med BMI ≥ 27 kg/m², når insulin alene ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for optimal insulinbehandling.

For resultater fra kliniske studier med henblikk på undersøkte populasjoner, effekt på glykemisk kontroll og kombinasjoner med andre legemidler, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Diabetes mellitus type 2

Den anbefalte dosen er 10 mg dapagliflozin daglig for monoterapi og kombinert tilleggsbehandling med andre glukosereduserende legemidler, inkludert insulin. Når dapagliflozin blir brukt i kombinasjon med insulin eller et insulinstimulerende legemiddel slik som et sulfonylurea-derivat, kan en lavere dose insulin eller insulinstimulerende legemiddel vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.5 og 4.8).

Diabetes mellitus type 1

Behandling med Forxiga skal igangsettes og overvåkes av en spesialist i diabetes type 1.

Den anbefalte dosen er 5 mg én gang daglig.

Dapagliflozin skal kun administreres som et tillegg til insulin.

Før oppstart av behandling med dapagliflozin:

- Risikofaktorer for diabetisk ketoacidose (DKA) skal vurderes (se pkt. 4.4).
- Det skal forsikres om at ketonnivåene er normale. Dersom ketoner er forhøyet (beta-hydroksybutyratmåling i blodet høyere enn 0,6 mmol/l eller urinketoner én pluss (+)), skal behandling med dapagliflozin ikke startes opp før ketonnivåene er normale (se pkt. 4.4).
- Det skal forsikres om at pasienten klarer å overvåke ketonnivåer.
- Det anbefales at pasienter måler ketonnivå ved baseline flere ganger i løpet av én til to uker før oppstart av behandling med dapagliflozin. Pasienter bør også gjøre seg kjent med hvordan atferden deres og omstendigheter påvirker ketonnivået.
- Pasienter skal i et eget opplæringsbesøk informeres om risikoen for DKA, hvordan man gjenkjenner risikofaktorer for, og tegn eller symptomer på DKA, hvordan og når man måler ketonnivå og hva man skal gjøre ved forhøyet ketonnivåmåling (se pkt. 4.4).
- Ved volumdepleksjon anbefales korreksjon av denne tilstanden før oppstart av dapagliflozin (se pkt. 4.4).

En reduksjon på 20 % av bolusdose insulin kan vurderes ved første måltid med den første oppstartsdosen av dapagliflozin, for å unngå hypoglykemi. Etterfølgende bolusdoser bør justeres individuelt ut fra blodglukosemålingene. En reduksjon av basalinsulin ved oppstart av dapagliflozin behandlingen er ikke anbefalt. Etterfølgende dosering av basalinsulin bør justeres ut fra blodglukosemålingene. Når dosereduksjon av insulin er nødvendig bør det utføres med forsiktighet for å unngå ketose og DKA.

Ketonmonitorering under behandlingen:

Ketoner skal regelmessig overvåkes de første én til to behandlingsukene med dapagliflozin. Hyppigheten av ketonnivåmåling bør deretter individualiseres i henhold til pasientens livsstil og/eller risikofaktorer (se pkt. 4.4).

Pasienter skal informeres om hva de skal gjøre dersom ketonnivået er forhøyet. Anbefalte tiltak er listet opp i tabell 1. Ketonnivåmåling i blod er foretrukket fremfor i urin.

Tabell 1

Klinisk stadium	Blodketon (beta-hydroksybutyrat)	Urinketon	Tiltak
Ketonemi	0,6-1,5 mmol/l	Spor av eller lite +	<p>Pasienten kan ha behov for ekstra insulin og å drikke vann. Pasienten bør måle blodglukose og vurdere inntak av ekstra karbohydrater dersom glukosenivået er normalt eller lavt.</p> <p>Ketonnivået bør måles igjen etter to timer.</p> <p>Pasienten skal umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp og avslutte behandlingen med dapagliflozin dersom nivået vedvarer og symptomer oppstår.</p>
Nært forestående DKA	> 1,5-3,0 mmol/l	Moderat ++	<p>Pasienten skal umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp og avslutte behandlingen med dapagliflozin.</p> <p>Pasienten kan ha behov for ekstra insulin og å drikke vann.</p>

			<p>Pasienten bør måle blodglukose og vurdere inntak av ekstra karbohydrater dersom glukosenivået er normalt eller lavt.</p> <p>Ketonnivået bør måles igjen etter to timer.</p>
Sannsynlig DKA	> 3,0 mmol/l	Høyt til svært høyt +++ / ++++	<p>Pasienten skal umiddelbart oppsøke legevakt/akuttmottak og avslutte behandlingen med dapagliflozin.</p> <p>Pasienten kan ha behov for ekstra insulin og å drikke vann. Pasienten bør måle blodglukose og vurdere inntak av ekstra karbohydrater dersom glukosenivået er normalt eller lavt.</p>

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Forxiga bør ikke igangsettes hos pasienter med glomerulær filtrasjonshastighet [GFR] < 60 ml/min, og bør seponeres hos pasienter med vedvarende GFR under 45 ml/min (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Ingen dosejustering er nødvendig basert på nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med noen dosejustering for pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er det anbefalt en startdose på 5 mg. Dersom den er godt tolerert kan dosen økes til 10 mg (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eldre (≥ 65 år)

Generelt er det ikke anbefalt noen dosejustering basert på alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdepleksjon bør vurderes (se pkt. 4.4 og 5.2). På grunn av begrenset terapeutisk erfaring hos pasienter på 75 år og eldre er en oppstart av dapagliflozinbehandling ikke anbefalt.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av dapagliflozin hos barn i alderen 0 til < 18 år har enda ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Administrasjonsmåte

Forxiga kan tas med eller uten mat når som helst på dagen. Tablettene skal tas oralt én gang daglig og skal svelges hele.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Den glykemiske effekten av dapagliflozin avhenger av nyrefunksjonen, og effekten er redusert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og er sannsynligvis fraværende hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min) opplevde en høyere andel av personene behandlet med dapagliflozin bivirkninger

som økt kreatinin, fosfor, paratyreoideahormon (PTH) og hypotensjon sammenlignet med placebo.

Forxiga bør ikke igangsettes hos pasienter med GFR < 60 ml/min, og bør seponeres hos pasienter med vedvarende GFR under 45 ml/min. Forxiga har ikke blitt undersøkt ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min) eller hos pasienter med terminal nyresvikt (ESRD).

Overvåking av nyrefunksjon er anbefalt som følger:

- Før oppstart med dapagliflozin og deretter minst én gang årlig (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Før oppstart med samtidig administrerte legemidler som kan redusere nyrefunksjonen og deretter periodisk.
- Minst 2-4 ganger årlig ved GFR < 60 ml/min.

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset erfaring med kliniske studier med pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Dapagliflozin-eksponering er økt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Bruk hos pasienter med risiko for volumdepleksjon, hypotensjon og/eller elektrolyttubalanse

På grunn av virkningsmekanismen, øker dapagliflozin diuresen assosiert med en liten reduksjon av blodtrykket (se pkt. 5.1) som kan være mer tydelig hos pasienter med svært høye blodglukosekonsentrasjoner.

Dapagliflozin er ikke anbefalt for bruk hos pasienter som får slyngediuretika (se pkt. 4.5) eller har volumdepleksjon for eksempel på grunn av akutt sykdom (slik som gastrointestinale sykdommer).

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter der dapagliflozin-indusert fall i blodtrykket kan utgjøre en risiko, slik som pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter som får behandling med antihypertensiva og som tidligere har hatt hypotensjon, eller eldre pasienter.

I tilfeller med interkurrente tilstander som kan medføre volumdepleksjon hos pasienter som får dapagliflozin, er det anbefalt grundig kontroll av volumstatus (for eksempel fysisk undersøkelse, målinger av blodtrykk, laboratorietester inkludert hematokrit) og elektrolytter. Det anbefales midlertidig seponering av behandling med dapagliflozin for pasienter som utvikler volumdepleksjon inntil depleksjonen er korrigert (se pkt. 4.8).

Diabetisk ketoacidose

Natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmere skal brukes med forsiktighet hos pasienter med økt risiko for DKA. Pasienter som kan ha økt risiko for DKA inkluderer pasienter med en lav betacellefunksjonsreserve (f.eks. pasienter med diabetes type 1, pasienter med diabetes type 2 med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov på grunn av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk.

Risikoen for diabetisk ketoacidose må vurderes ved uspesifikke symptomer, som kvalme, oppkast, anoreksi, abdominale smerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose dersom disse symptomene oppstår, uavhengig av blodglukosenivået.

Før oppstart med dapagliflozin skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose.

Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige medisinske sykdommer. I begge tilfeller kan behandlingen med dapagliflozin gjenopptas straks pasientens tilstand er stabilisert.

Diabetes mellitus type 2

Det har vært rapportert sjeldne tilfeller av DKA, inkludert livstruende og fatale tilfeller, hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmere, inkludert dapagliflozin. I flere tilfeller presenterte tilstanden seg atypisk med kun moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl).

Hos pasienter med mistenkt eller diagnostisert DKA, skal behandling med dapagliflozin avbrytes umiddelbart.

Ny oppstart av behandling med SGLT2-hemmer hos pasienter som utvikler DKA under behandling med SGLT2-hemmer er ikke anbefalt, med mindre en annen utløsende faktor er påvist og løst.

Diabetes mellitus type 1

I diabetes mellitus type 1 studier med dapagliflozin hadde pasientene et høyere antall DKA-hendelser sammenlignet med placebogruppen (se pkt. 4.8).

Før oppstart av behandling med dapagliflozin:

Før behandlingsstart skal pasienter evalueres med tanke på risiko for DKA.

Dapagliflozin skal ikke initieres når pasienter har forhøyet risiko for DKA, slik som:

- Pasienter med lavt insulinbehov.
- Pasienter som ikke står på optimal insulindose eller som nylig har hatt problemer med etterlevelse eller gjentakende feil ved insulindosering, og som det ikke er sannsynlig at vil opprettholde tilfredsstillende insulindosering.
- Pasienter med økt insulinbehov på grunn av akutt sykdom eller kirurgi.
- Pasienter som insisterer på å opprettholde kalori restriksjon, karbohydratrestriksjon eller en ketogen diett, eller som kronisk underdoserer insulin (f.eks. for å forbli i lipolytisk stadium).
- Pasienter med nylig eller gjentakende DKA.
- Pasienter med forhøyet ketonnivå (BHB-måling høyere enn 0,6 mmol/l eller urinketoner én pluss (+)). Dersom ketoner er forhøyet (beta-hydroksybutyratmåling i blodet høyere enn 0,6 mmol/l eller mer), skal behandling med dapagliflozin ikke startes opp før ketonnivåene er normale (se pkt. 4.2).
- Pasienter som ikke kan eller vil måle ketoner.
- Pasienter med overdrevent alkoholkonsum eller som bruker ulovlige rusmidler.

Pasienter som bruker en insulinpumpe har en høyere risiko for DKA, og bør kjenne til bruk av pumpen, vanlige feilsøkningsstrategier når insulintilførselen via pumpen blir avbrutt (problemer med innstikkstedet, tett slange, tomt reservoar osv.) og bruk av tilleggssinjeksjoner av insulin med penn eller sprøyte ved behov ved pumpevikt. Pasienter bør vurdere å overvåke ketonnivået tre til fire timer etter å ha byttet pumpematerialer. Pasienter som bruker en pumpe bør også sjekke ketonnivået ved ethvert mistenkt insulinavbrudd, uavhengig av blodglukosenivå. Insulininjeksjoner bør gis innen 2 timer etter et uforklarlig høyt blodglukose-/ketonnivå, og behandling med dapagliflozin bør avbrytes.

- Pasienter skal gis opplæring i risiko for DKA, og det skal understrekes at DKA kan forekomme selv når blodglukosenivået er under 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Pasienter skal informeres om hvordan man gjenkjenner risikofaktorer som kan predisponere for ketose (inkludert sultketose) og DKA, og hvordan man gjenkjenner tegn eller symptomer på DKA.
- Dapagliflozin skal kun gis til pasienter som klarer å overvåke ketonnivået, og som har opplæring i når det er mest hensiktsmessig å gjøre det.
- Dapagliflozin skal kun gis til pasienter med tilgang til materialer til ketonmåling og umiddelbar tilgang til lege dersom blod- eller urinketoner er forhøyede.
- Pasienter skal gis opplæring i hva som skal gjøres ved mistanke om ketose/DKA, og når behandling med dapagliflozin skal seponeres (se pkt. 4.2).
- DKA skal behandles etter behandlingsstandarder. Karbohydrattilskudd kan være nødvendig i tillegg til hydrering og ekstra hurtigvirkende insulin (se tabell 1 i pkt. 4.2).

Hos pasienter med mistenkt eller diagnostisert DKA, skal behandling med dapagliflozin avbrytes

umiddelbart.

Ny oppstart av behandling med SGLT2-hemmer hos pasienter som utvikler DKA under behandling med SGLT2-hemmer er ikke anbefalt, med mindre en annen utløsende faktor er påvist og løst.

Under behandling med dapagliflozin:

- Insulinbehandlingen skal kontinuerlig optimaliseres.
- Når reduksjon av insulin dosen er nødvendig for å forebygge hypoglykemi, skal det gjøres forsiktig for å unngå ketose og DKA (se pkt. 4.2).
- Ved en markant reduksjon av insulinbehovet bør det vurderes å avbryte behandling med dapagliflozin.

Ketonmonitorering:

Pasienten skal rådes til å måle ketonnivået (urin eller blod) ved tegn eller symptomer på ketoacidose. Ketonnivåmåling i blod foretrekkes fremfor i urin. Ketoner skal regelmessig overvåkes de første én til to ukene. Hyppigheten av ketonnivåmåling bør deretter individualiseres i henhold til pasientens livsstil og/eller risikofaktorer (se pkt. 4.2). Ketonnivå bør også måles i situasjoner som kan predisponere eller øke risikoen for DKA.

Pasienter skal informeres om hva de skal gjøre dersom ketonnivået er forhøyet. Anbefalte tiltak er listet opp i tabell 1 (se pkt. 4.2).

Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)

Tilfeller av nekrotiserende fasciitt av perineum (også kjent som Fourniers gangren) etter markedsføring, har blitt rapportert hos kvinnelige og mannlige pasienter som har brukt SGLT2-hemmere. Dette er en sjelden, men alvorlig og potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar kirurgisk intervensjon og behandling med antibiotika.

Pasienter bør rådes til å oppsøke lege dersom de opplever en kombinasjon av symptomer som smerte, ømhet, erytem, eller hevelse i genital- eller perinealområdet, med feber eller malaise. Vær oppmerksom på at enten urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Hvis Fourniers gangren mistenkes, bør Forxiga seponeres og umiddelbar behandling (inkludert antibiotika og kirurgisk debridement) igangsettes.

Infeksjoner i urinveiene

Infeksjoner i urinveiene ble rapportert hyppigere for dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo i en samlet analyse opptil 24 uker (se pkt. 4.8). Pyelonefritt var mindre vanlig og forekom med tilsvarende frekvens som i kontrollgruppen. Urinær glukoseekskresjon kan assosieres med en økt risiko for infeksjon i urinveiene. Derfor bør det vurderes midlertidig seponering av dapagliflozin ved behandling av pyelonefritt eller urosepsis.

Eldre (≥ 65 år)

Det er mer sannsynlig at eldre pasienter har nedsatt nyrefunksjon og/eller behandles med antihypertensiver som kan forårsake forandringer i nyrefunksjon slik som angiotensinkonvertasehemmer (ACE-I) og angiotensin II type 1-reseptorblokkere (ARB). De samme anbefalingene med tanke på nyrefunksjon gjelder for alle pasienter, også eldre pasienter (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Blant personene ≥ 65 år fikk en større andel av personene som ble behandlet med dapagliflozin, bivirkninger relatert til nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt sammenlignet med placebo. Den hyppigst rapporterte bivirkningen relatert til nyrefunksjonen var forhøyet kreatininnivå i serum, og i de fleste tilfeller var det forbigående og reversibelt (se pkt. 4.8).

Eldre pasienter kan ha større risiko for volumdepleksjon, og det er større sannsynlighet for at de blir behandlet med diuretika. Hos personer ≥ 65 år hadde en større del av personene behandlet med dapagliflozin bivirkninger relatert til volumdepleksjon (se pkt. 4.8).

Erfaring med behandling av pasienter på 75 år og eldre er begrenset. Oppstart med dapagliflozin-behandling hos denne populasjonen er ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjertesvikt

Erfaring med NYHA-klasse I-II er begrenset, og det finnes ingen erfaring fra kliniske studier med dapagliflozin i NYHA-klasse III-IV.

Bruk hos pasienter som behandles med pioglitazon

Selv om det ikke er en sannsynlig årsakssammenheng mellom dapagliflozin og blærekreft (se pkt. 4.8 og 5.3), så er, som et forebyggende tiltak, dapagliflozin ikke anbefalt for bruk hos pasienter som samtidig behandles med pioglitazon. Tilgjengelige epidemiologiske data for pioglitazon tyder på en liten økning i risiko for blærekreft hos diabetespasienter som behandles med pioglitazon.

Økt hematokrit

Hematokritøkning ble observert med dapagliflozinbehandling (se pkt. 4.8). Derfor må det utvises forsiktighet hos pasienter med allerede økt hematokrit.

Amputasjoner av nedre ekstremitet

Det er observert en økning i tilfeller av amputasjoner av nedre ekstremiteter (hovedsakelig av tær) i pågående kliniske langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ikke kjent om dette er en klasseeffekt. Som for alle pasienter med diabetes er det viktig å rådgi pasienter om rutinemessig forebyggende fotpleie.

Laboratorievurdering av urin

På grunn av virkningsmekanismen, vil pasienter som tar Forxiga teste positivt på glukose i urinen.

Laktose

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Diuretika

Dapagliflozin kan forsterke den diuretiske effekten av tiazid og slyngediuretika og kan øke risikoen for dehydrering og hypotensjon (se pkt. 4.4).

Insulin og insulinstimulerende legemidler

Insulin og insulinstimulerende legemidler slik som sulfonylurea-derivater, forårsaker hypoglykemi. Derfor kan det være nødvendig med en lavere dose insulin eller et insulinstimulerende legemiddel for å redusere risikoen for hypoglykemi ved bruk i kombinasjon med dapagliflozin hos pasienter med diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hos pasienter med diabetes mellitus type 1 og kjent risiko for hyppig eller alvorlig hypoglykemi, kan det være nødvendig å redusere insulindosen ved behandlingsstart med dapagliflozin for å redusere risikoen for hypoglykemi. Når dosereduksjon av insulin er nødvendig bør det utføres med forsiktighet for å unngå ketose og DKA (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske interaksjoner

Metabolismen av dapagliflozin skjer primært via glukuronidkonjugasjon via UDP-glukuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

I *in vitro*-studier hemmet dapagliflozin verken cytokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eller induserte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Derfor er det ikke forventet at dapagliflozin vil forandre den metaboliske clearance av samtidig administrerte legemidler som blir metabolisert av disse enzymene.

Effekt av andre legemidler på dapagliflozin

Interaksjonsstudier av friske personer, hovedsakelig ved bruk av enkeltdoser, indikerer at de farmakokinetiske egenskapene til dapagliflozin ikke endres av metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibose, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin.

Etter samtidig administrasjon av dapagliflozin med rifampicin (induserer forskjellige aktive transportører og legemiddelmetaboliserende enzymer) ble det observert en 22 % reduksjon i systemisk dapagliflozin-eksponering (AUC), men det var ingen klinisk meningsfulle effekter på 24-timers glukoseutskilling i urinen. Det er ikke anbefalt noen dosejustering. En klinisk relevant effekt med andre induktorer (for eksempel karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) er ikke forventet.

Etter samtidig administrasjon av dapagliflozin og mefenaminsyre (en hemmer av UGT1A9) ble det observert en 55 % økning i systemisk eksponering for dapagliflozin, men uten noen meningsfull effekt på 24-timers utskilling av glukose i urinen. Det er ikke anbefalt noen dosejustering.

Effekt av dapagliflozin på andre legemidler

I interaksjonsstudier utført med friske personer, hovedsakelig ved bruk av enkeltdoser, endret ikke dapagliflozin de farmakokinetiske egenskapene til metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (et P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, et CYP2C9-substrat) eller de antikoagulerende effektene målt med INR. Kombinasjon av en enkeltdose dapagliflozin på 20 mg og simvastatin (et CYP3A4-substrat) førte til en økning på 19 % i AUC for simvastatin og en økning på 31 % i AUC for simvastatinsyre. Økningen i simvastatin- og simvastatinsyreeksponeeringer anses ikke for å være klinisk relevant.

Interferens med analyse av 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Overvåking av glykemisk kontroll ved å analysere for 1,5-AG er ikke anbefalt, ettersom analyser av 1,5-AG er upålitelige til å vurdere glykemisk kontroll hos pasienter som tar SGLT2-hemmere. Bruk av alternative metoder for å overvåke glykemisk kontroll er anbefalt.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført med voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data fra bruk av dapagliflozin hos gravide kvinner. Studier av rotter har vist toksisitet for nyrer under utvikling i tidsperioden som tilsvarer det andre og tredje trimesteret av human graviditet (se pkt. 5.3). Derfor anbefales ikke bruk av dapagliflozin i det andre eller tredje trimesteret av graviditet.

Når graviditet oppdages, bør behandling med dapagliflozin avbrytes.

Amming

Det er ukjent hvorvidt dapagliflozin og/eller dets metabolitter skilles ut i morsmelk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier har vist utskillelse av dapagliflozin/metabolitter i melk samt farmakologisk medierte effekter hos ammende avkom (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Dapagliflozin skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Effekten av dapagliflozin på menneskelig fertilitet er ikke studert. Hos hannrotter og hunnrotter viste dapagliflozin ingen effekter på fertilitet ved noen testet dose.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Forxiga har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter skal varsles om risikoen for hypoglykemi når dapagliflozin brukes i kombinasjon med et sulfonylurea-derivat eller insulin.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Diabetes mellitus type 2

I en forhåndsspesifisert samlet analyse av 13 placebokontrollerte studier var 2360 personer behandlet med dapagliflozin 10 mg, og 2295 var behandlet med placebo.

Den hyppigst rapporterte bivirkningen var hypoglykemi som var avhengig av hvilken type bakgrunnsbehandling som ble brukt i hver studie. Frekvensen av mindre episoder av hypoglykemi var den samme i behandlingsgruppene, inkludert placebo, med unntak av studier med tillegg av sulfonylurea-derivat (SU) og tillegg av insulinbehandlinger. Kombinasjonsbehandlinger med sulfonylurea-derivat og tillegg av insulin ga høyere rater av hypoglykemi (se *Hypoglykemi* nedenfor).

Diabetes mellitus type 1

I to placebokontrollerte studier hos pasienter med diabetes mellitus type 1, ble 548 pasienter behandlet med dapagliflozin 5 mg pluss justerbart insulin, og 532 ble behandlet med placebo pluss justerbart insulin.

De hyppigst rapporterte bivirkningene forbundet med dapagliflozin hos pasienter med diabetes mellitus type 1 var genitale infeksjoner, hyppigst sett hos kvinner. Diabetisk ketoacidose ble rapportert med frekvensen vanlig. Se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» og pkt. 4.4.

Tabell over bivirkninger

Følgende bivirkninger er blitt identifisert i de placebokontrollerte kliniske studiene og overvåking etter markedsføring. Ingen ble funnet å være doserelaterte. Bivirkningene som er listet opp nedenfor, er inndelt etter frekvens og organklassesystem (SOC). Frekvenskategoriene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Tabell 2. Bivirkninger i placebokontrollerte kliniske studier^a og erfaring etter markedsføring

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige [*]	Mindre vanlige ^{**}	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Vulvovaginit t, balanitt og relaterte genitale infeksjoner ^{*b,c} Infeksjoner i urinveiene ^{*b,d}	Sopp-infeksjon ^{**}		Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren) ⁱ
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Hypoglykemi i (når brukt med SU eller insulin) ^b	Diabetisk ketoacidose (når brukt ved diabetes mellitus type 1) ^{b,i,k}	Volum-depleksjon ^{b,e} Tørste ^{**}	Diabetisk ketoacidose (når brukt ved diabetes mellitus type 2) ⁱ	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		Svimmelhet			
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>			Forstoppelse ^{**} Munntørhet [*]		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Utslett ^l			
<i>Sykdommer i muskler,</i>		Ryggsmarter			

<i>bindevev og skjelett</i>		*		
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Dysuri Polyuri ^{*,f}	Nokturi ^{**} Nedsatt nyre- funksjon ^{**,b}	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>			Vulvovagina I kløe ^{**} Genital kløe ^{**}	
<i>Undersøkelser</i>		Økt hematokrit- verdi ^g Nedsatt renal kreatinin- clearance ^b Dyslipidemi ^h	Forhøyet kreatininnivå i blodet ^{**,b} Forhøyet ureanivå i blodet ^{**} Redusert vekt ^{**}	

^aTabellen viser data inntil uke 24 (korttidsdata) uavhengig av glykemisk korreksjon («rescue»).

^bSe tilsvarende underpunkt nedenfor for ytterligere informasjon.

^cVulvovaginitt, balantitt og relaterte genitale infeksjoner omfatter for eksempel de forhåndsdefinerte foretrukne termene: vulvovaginal mykotisk infeksjon, vaginal infeksjon, balanitt, genital soppinfeksjon, vulvovaginal candida, vulvovaginitt, candidabalanitt, genital candida, genital infeksjon, genital infeksjon menn, penisinfeksjon, vulvitt, bakteriell vaginitt, vulval abscess.

^dUrinveisinfeksjon omfatter følgende foretrukne termer, listet opp i henhold til rapportert frekvens: Urinveisinfeksjon, cystitt, Escherichia urinveisinfeksjon, urogenital infeksjon, pyleonefritt, trigonitt, urinrørsbetennelse, nyreinfeksjon og prostatitt.

^eVolumdepleksjon omfatter for eksempel de forhåndsdefinerte foretrukne termene: dehydrering, hypovolemi, hypotensjon.

^fPolyuri omfatter foretrukne termer: pollakisuri, polyuri, økt vannlating.

^gGjennomsnittlig forandring fra basislinjen for hematokrit var 2,30 % for dapagliflozin 10 mg versus -0,33 % for placebo. Hematokritverdier > 55 % ble rapportert hos 1,3 % av personer som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg sammenlignet med 0,4 % av pasientene som fikk placebo.

^hGjennomsnittlig prosentvis forandring fra basislinjen for dapagliflozin 10 mg versus placebo var henholdsvis: total kolesterol 2,5 % versus -0,0 %, HDL-kolesterol 6,0 % versus 2,7 %, LDL-kolesterol 2,9 % versus -1,0 %, triglyserider -2,7 % versus -0,7 %.

ⁱSe pkt. 4.4

^jBivirkninger ble identifisert ved overvåkning etter markedsføring. Utslett inkluderer følgende foretrukne terminologi, nevnt etter frekvens i kliniske studier: utslett, generalisert utslett, kløende utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, pustulært utslett, vesikulært utslett og erytematøst utslett. I aktive og placebokontrollerte kliniske studier (dapagliflozin, N=5936, alle kontrollgrupper, N=3403), var frekvensen av utslett tilsvarende for dapagliflozin (1,4 %) som for alle kontrollgrupper (1,4 %).

^kFrekvensen av bivirkningen ble identifisert fra den fullstendige studiepopulasjonen i 2 placebokontrollerte studier hos pasienter med diabetes mellitus type 1.

*Rapportert hos ≥ 2 % av personene og ≥ 1 % flere og hos minst ytterligere 3 flere personer behandlet med dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo.

**Rapportert av utprøver som mulig relatert, sannsynligvis relatert eller relatert til studielegemidlet og rapportert hos $\geq 0,2$ % av personene og $\geq 0,1$ % flere og minst ytterligere 3 personer behandlet med dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kliniske studier med diabetes mellitus type 2

Hypoglykemi

Frekvensen av hypoglykemi var avhengig av type bakgrunnsbehandling som ble brukt i hver studie.

Ved studier av dapagliflozin som monoterapi, som tillegg til metformin eller som tillegg til sitagliptin (med eller uten metformin) var frekvensen av mindre episoder med hypoglykemi lik (< 5 %) mellom behandlingsgruppene inkludert placebo opptil 102 uker med behandling. På tvers av alle studiene var alvorlige tilfeller av hypoglykemi mindre vanlig og var sammenlignbar mellom gruppene behandlet med dapagliflozin eller placebo. Studier med tilleggsbehandling med sulfonylurea-derivat og insulin ga høyere insidens for hypoglykemi (se pkt. 4.5).

I en tillegg til glimepirid-studie ved uke 24 og 48 var mindre episoder av hypoglykemi rapportert oftere i gruppen behandlet med dapagliflozin 10 mg pluss glimepirid (henholdsvis 6,0 % og 7,9 %) enn i placebo pluss glimepirid-gruppen (henholdsvis 2,1 % og 2,1 %).

I en tillegg til insulin-studie ble episoder med alvorlig hypoglykemi rapportert hos 0,5 % og 1,0 % av personene som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg pluss insulin ved henholdsvis uke 24 og 104, og hos 0,5 % av personene som ble behandlet med placebo pluss insulin ved uke 24 og 104. Ved uke 24 og 104 ble mindre episoder av hypoglykemi rapportert hos henholdsvis 40,3 % og 53,1 % av personene som fikk dapagliflozin 10 mg pluss insulin og hos 34,0 % og 41,6 % av personene som fikk placebo pluss insulin.

I en tillegg til metformin og et sulfonylurea-derivat-studie, på opptil 24 uker, ble det ikke rapportert noen episoder med alvorlig hypoglykemi. Mindre episoder med hypoglykemi ble rapportert hos 12,8% av personene som fikk dapagliflozin 10 mg pluss metformin og et sulfonylurea-derivat, og hos 3,7% av personene som fikk placebo pluss metformin og et sulfonylurea-derivat.

Volumdepleksjon

Reaksjoner relatert til volumdepleksjon (inkludert rapportering om dehydrering, hypovolemi eller hypotensjon) ble rapportert hos 1,1 % og 0,7 % av personene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Det oppstod alvorlige reaksjoner hos < 0,2 % av personene jevnt fordelt mellom dapagliflozin 10 mg og placebo (se pkt. 4.4).

Vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner

Vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner ble rapportert hos 5,5 % og 0,6 % av personene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. De fleste infeksjonene var milde til moderate og personene responderte på en innledende standardbehandling og førte sjelden til seponering av dapagliflozinbehandling. Disse infeksjonene forekom oftere hos kvinner (8,4 % og 1,2 % for hhv. dapagliflozin og placebo) og personer med tidligere infeksjoner hadde større sannsynlighet for å få tilbakefall.

Infeksjoner i urinveiene

Urinveisinfeksjoner var oftere rapportert for dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo (hhv. 4,7 % versus 3,5 %, se pkt. 4.4). De fleste infeksjonene var milde til moderate og personene responderte på en innledende standardbehandling og førte sjelden til seponering av dapagliflozinbehandling. Disse infeksjonene forekom oftere hos kvinner og personer med tidligere infeksjoner hadde større sannsynlighet for å få et tilbakefall.

Økt kreatinin

Bivirkninger relatert til økt kreatinin ble gruppert (f.eks. nedsatt renal kreatininclearance, nedsatt nyrefunksjon, økt blodkreatinin og nedsatt glomerulær filtrasjonsrate). Slike grupperte hendelser ble rapportert hos 3,2 % og 1,8 % av pasientene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Hos pasienter med normal nyrefunksjon eller lett nedsatt nyrefunksjon (baselinje eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) ble disse grupperte hendelsene rapportert hos 1,3 % og 0,8 % av pasientene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Disse hendelsene var mer vanlige hos pasienter med baselinje eGFR ≥ 30 og < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % for dapagliflozin 10 mg versus 9,3 % for placebo).

Videre evaluering av pasienter som hadde nyrerelaterte bivirkninger viste at de fleste hadde endringer i serumkreatinin på $\leq 0,5$ mg/dl fra basislinjen. Økning i kreatinin var generelt forbigående ved kontinuerlig behandling eller reversibel etter seponering av behandling.

Paratyreoideahormon (PTH)

En mindre økning av PTH-nivå i serum ble observert. Økningen var større hos personer med høyere PTH-konsentrasjon ved basislinjen. Målinger av benmineraltetthet hos pasienter med normal eller lett nedsatt nyrefunksjon, indikerte intet bentap i løpet av behandlingsperioden på to år.

Ondartede svulster

Den totale andelen personer med ondartede eller uspesifiserte tumorer i kliniske studier var den samme i gruppene som ble behandlet med dapagliflozin (1,5 %) og placebo/komparator (1,5 %). Det var ingen tegn til karsinogenitet eller mutagenitet i dyrestudier (se pkt. 5.3). Ved vurdering av typen tumorer oppstått i ulike organsystemer var den relative risikoen assosiert med dapagliflozin over 1 for enkelte tumorer (blære, prostata, bryst) og under 1 for andre (f.eks. blod og lymfe, ovarie, urinveier), dvs. at det ikke foreligger en samlet økning i risiko for kreft med dapagliflozin. Den økte/minskede risikoen var ikke statistisk signifikant for noe organsystem. En årsakssammenheng er usannsynlig tatt i betraktning mangelen på tumorfunn i pre-kliniske studier så vel som den korte latenstiden mellom første eksponering og kreftdiagnose. Ettersom den numeriske ubalansen i forekomst av bryst-, blære- og prostatakreft må betraktes med forsiktighet, kommer den til å bli ytterligere undersøkt i studier etter markedsføring.

Kliniske studier med diabetes mellitus type 1

Sikkerhetsprofilen til dapagliflozin hos pasienter med diabetes mellitus type 1 var tilsvarende den kjente sikkerhetsprofilen til dapagliflozin hos pasienter med diabetes mellitus type 2, med unntak av et høyere antall DKA-hendelser hos pasienter behandlet med dapagliflozin i studiene med diabetes mellitus type 1.

Diabetisk ketoacidose

I de to placebokontrollerte kliniske studiene med dapagliflozin ved diabetes mellitus type 1, ble pasientene rådet til å måle ketoner i blodet ved mistanke om symptomer på DKA. Dersom selvmålt blodketonmåling var $\geq 0,6$ mmol/l, skulle de oppsøke medisinsk hjelp. I de samlede 52-ukers dataene ble DKA-hendelser rapportert hos 22 (4,0 %) pasienter i gruppen med dapagliflozin 5 mg, og hos 6 (1,1 %) pasienter i placebogruppen. Korresponderende hendelsesrater per 100 pasientår er 4,62 for dapagliflozin 5 mg og 1,27 for placebo. DKA-hendelser forekom jevnt distribuert over den kliniske studieperioden. Den vanligste utløsende faktoren var utilstrekkelige insulindoser (utelatt insulindose eller insulinpumpesvikt). 6 av 23 DKA-hendelser i gruppen med dapagliflozin 5 mg forekom hos pasienter med blodglukose i euglykemisk område (< 14 mmol/l eller 250 mg/dl).

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Hos personer ≥ 65 år med diabetes mellitus type 2 ble bivirkninger relatert til nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt, rapportert hos 7,7 % av personene som ble behandlet med dapagliflozin og hos 3,8 % av personene som ble behandlet med placebo (se pkt. 4.4). Den vanligst rapporterte bivirkningen relatert til nyrefunksjon var økt serumkreatinin. De fleste av disse bivirkningene var forbigående og reversible. Hos personer ≥ 65 år med diabetes mellitus type 2 ble bivirkninger på grunn av volumdepleksjon, vanligst rapportert som hypotensjon, rapportert hos 1,7 % og 0,8 % av hhv. dapagliflozinbehandlede personer og placebobehandlede personer (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

4.9 Overdosering

Dapagliflozin viste ingen toksisitet hos friske personer ved orale doser på opptil 500 mg (50 ganger den maksimalt anbefalte humane dosen). Disse personene hadde påviselig glukose i urinen i en doserelatert periode (minst 5 dager etter dosen på 500 mg) uten noen rapportering om dehydrering, hypotensjon eller elektrolyttubalanse og uten noen klinisk relevant effekt på QTc-intervallet. Hyppigheten av hypoglykemi var den samme som for placebo. I kliniske studier hvor daglige doser på opptil 100 mg (10 ganger den maksimalt anbefalte humane dosen) ble administrert i 2 uker til friske personer og personer med diabetes type 2, var hyppigheten av hypoglykemi litt høyere enn for placebo, og var ikke doserelatert. Hyppigheter av bivirkninger, inkludert dehydrering og hypotensjon,

var forholdsvis lik som for placebo, og det var ingen klinisk relevante doserelaterte endringer i laboratorieparametre, inkludert serumelektrolytter og biomarkører for nyrefunksjonen.

Ved overdosering skal hensiktsmessig støttebehandling initieres basert på pasientens kliniske tilstand. Fjerning av dapagliflozin gjennom hemodialyse er ikke undersøkt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling. Natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmere, ATC-kode: A10BK01

Virkningsmekanisme

Dapagliflozin er en svært potent (K_i : 0,55 nM), selektiv og reversibel hemmer av SGLT2.

SGLT2 uttrykkes selektivt i nyrene. Det foreligger ingen ekspresjon i mer enn 70 andre vevstyper, inkludert lever, skjelettmuskler, fettvev, bryst, urinblære eller hjerne. SGLT2 er den dominerende transportøren med ansvar for reabsorpsjon av glukose fra glomerulærfiltratet til sirkulasjonen. Til tross for tilstedeværelsen av hyperglykemi ved diabetes type 2 fortsetter reabsorpsjonen av filtrert glukose. Dapagliflozin forbedrer både fastende og postprandiale nivåer av plasmaglukose ved å redusere nyrenes reabsorpsjon av glukose som fører til urinær glukoseekskresjon. Denne glukoseekskresjonen observeres etter den første dosen, er kontinuerlig i doseringsintervallet på 24 timer og vedvarer gjennom hele behandlingen. Mengden glukose som fjernes av nyren gjennom denne mekanismen, avhenger av konsentrasjonen av blodglukose og GFR. Dapagliflozin reduserer ikke normal endogen glukoseproduksjon som respons på hypoglykemi. Dapagliflozin virker uavhengig av insulinsekresjon og insulinvirkning. I kliniske studier med Forxiga er det observert forbedring i homeostasemodellvurdering av betacellefunksjonen (HOMA-betacelle).

Urinær glukoseekskresjon (glukosuri) induisert av dapagliflozin assosieres med kaloritap og vektreduksjon. Dapagliflozins hemming av glukose- og natriumkotransport assosieres også med mild diurese og forbigående natriurese.

Dapagliflozin hemmer ikke andre glukosetransportører som er viktige for glukosetransport til perifert vev, og er > 1400 ganger mer selektivt for SGLT2 enn SGLT1, den viktigste transportøren for glukoseabsorpsjon i tarmen.

Farmakodynamiske effekter

Det ble observert økninger i mengden glukose utskilt i urinen hos friske personer og hos personer med diabetes mellitus type 2 etter administrasjon av dapagliflozin. Det ble skilt ut ca. 70 g glukose i urinen per dag (tilsvarende 280 kcal/dag) ved en dapagliflozindose på 10 mg/dag til personer med diabetes mellitus type 2 i 12 uker. Det ble funnet vedvarende glukoseekskresjon hos personer med diabetes mellitus type 2 som fikk dapagliflozin 10 mg/dag i opptil 2 år.

Denne urinære glukoseekskresjonen på grunn av dapagliflozin fører også til osmotisk diurese og økt urinvolum hos personer med diabetes mellitus type 2. Økt urinvolum hos personer med diabetes mellitus type 2 som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg, vedvarte i 12 uker og var på ca. 375 ml/dag. Økningen i urinvolum ble assosiert med en liten og forbigående økning i urinær natriumekskresjon som ikke ble assosiert med endret serumkonsentrasjon av natrium.

Urinær urinsyreekskresjon økte også midlertidig (i 3-7 dager) og ble ledsaget av en vedvarende reduksjon i serumkonsentrasjonen av urinsyre. Ved 24 uker var reduksjonen i serumkonsentrasjonen av urinsyre -48,3 til -18,3 mikromol/l (-0,87 til -0,33 mg/dl).

Klinisk effekt og sikkerhet

Diabetes mellitus type 2

Det ble utført fjorten randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte kliniske studier med 7056 personer med diabetes type 2 for å evaluere effekt og sikkerhet av Forxiga. 4737 personer i disse studiene ble behandlet med dapagliflozin. Tolv studier hadde en behandlingsperiode på 24 uker, 8 med forlengelsesfaser på 24 til 80 uker (opptil en total studievarighet på 104 uker), én studie hadde en behandlingsperiode på 28 uker, og én studie hadde en varighet på 52 uker med forlengelsesfaser på 52 uker og 104 uker (total studievarighet på 208 uker). Den gjennomsnittlige tiden pasientene hadde hatt diabetes, var fra 1,4 til 16,9 år. Femti prosent (50 %) hadde lett nedsatt nyrefunksjon, og 11 % hadde moderat nedsatt nyrefunksjon. Femti prosent (51 %) av personene var menn, 84 % var hvite, 8 % var asiater, 4 % var svarte og 4 % var av annen etnisitet. Åttien prosent (81 %) av personene hadde en kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 27 . I tillegg ble det utført to 12-ukers, placebokontrollerte studier hos pasienter med type 2 diabetes og hypertensjon som ikke var tilstrekkelig kontrollert.

Glykemisk kontroll

Monoterapi

Det ble utført en dobbeltblind, placebokontrollert studie med en varighet på 24 uker (med en ytterligere forlengelsesperiode) for å evaluere sikkerhet og effekt av monoterapi med Forxiga hos personer med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2. Behandling én gang daglig med dapagliflozin førte til statistisk signifikant ($p < 0,0001$) reduksjon i HbA1c sammenlignet med placebo (tabell 3).

I forlengelsesperioden vedvarte HbA1c-reduksjonen ut uke 102 (-0,61 % og -0,17 % justert gjennomsnittsendring fra basislinjen for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo).

Tabell 3. Resultater ved uke 24 (LOCF^a) av en placebokontrollert studie av dapagliflozin som monoterapi

	Monoterapi	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	8,01	7,79
Endring fra basislinjen	-0,89	-0,23
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Personer (%) oppnådde:		
HbA1c < 7 %		
Justert for basislinjen	50,8 [§]	31,6
Kroppsvekt (kg)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	94,13	88,77
Endring fra basislinjen	-3,16	-2,19
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-0,97 (-2,20, -0,25)	

^aLOCF: Siste observasjon (før glykemisk korreksjon hos personer som fikk slik behandling) videreført

^bAlle randomiserte personer som tok minst én dose dobbeltblindet studielegemiddel i den kortvarige dobbeltblinde perioden

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for basislinjeværdien

*p-verdi < 0,0001 kontra placebo

[§]Ikke evaluert for statistisk signifikans som et resultat av den sekvensielle testprosedyren for sekundære endepunkter

Kombinert tilleggsbehandling

I en aktivt kontrollert non-inferiority-studie på 52 uker (med forlengelsesperioder på 52 og 104 uker) ble Forxiga evaluert som en tilleggsbehandling til metformin sammenlignet med et sulfonylurea-derivat (glipizid) som tilleggsbehandling til metformin hos personer med utilstrekkelig glykemisk kontroll (HbA1c > 6,5 % og ≤ 10 %). Resultatene viste en tilsvarende gjennomsnittsreduksjon i HbA1c fra basislinjen til uke 52 som med glipizid, og demonstrerte dermed non-inferiority (tabell 4). Ved uke 104 var den justerte gjennomsnittlige endringen i HbA1c på -0,32 % fra basislinjen for

dapagliflozin og -0,14 % for glipizid. Ved uke 208 var den justerte gjennomsnittlige endringen i HbA1c på -0,10 % fra basislinjen for dapagliflozin og 0,20 % for glipizid. Ved uke 52, 104 og 208, opplevde en signifikant lavere andel av personene i gruppen som ble behandlet med dapagliflozin (henholdsvis 3,5 %, 4,3 % og 5,0 %) minst ett tilfelle av hypoglykemi sammenlignet med gruppen som ble behandlet med glipizid (henholdsvis 40,8 %, 47,0 % og 50,0 %). Andelen av gjenværende personer i studien ved uke 104 og uke 208 var 56,2 % og 39,7 % for gruppen som ble behandlet med dapagliflozin og 50,0 % og 34,6 % for gruppen som ble behandlet med glipizid.

Tabell 4. Resultater ved uke 52 (LOCF^a) i en aktiv kontrollert studie som sammenlignet dapagliflozin med glipizid som tillegg til metformin

Parameter	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	7,69	7,74
Endring fra basislinjen	-0,52	-0,52
Forskjell fra glipizid + metformin (95 % KI)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Kroppsvekt (kg)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	88,44	87,60
Endring fra basislinjen	-3,22	1,44
Forskjell fra glipizid + metformin (95 % KI)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^aLOCF: Siste observasjon videreført

^bRandomiserte og behandlede personer med måling ved basislinjen og minst 1 effektmåling etter basislinjen

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for basislinjeveddien

^dNon-inferior for glipizid + metformin

*p-verdi < 0,0001

Dapagliflozin som tillegg til enten metformin, glimepirid, metformin og et sulfonyleurea-derivat, sitagliptin (med eller uten metformin) eller insulin førte til statistisk signifikante reduksjoner i HbA1c ved 24 uker sammenlignet med personer som fikk placebo (p < 0,0001, tabell 5, 6 og 7).

Reduksjonene i HbA1c observert ved uke 24 vedvarte i tilleggskombinasjonsstudiene (glimepirid og insulin) med data fra uke 48 (glimepirid) og data opptil uke 104 (insulin). Ved uke 48, som tillegg til sitagliptin (med eller uten metformin), var justert gjennomsnittsendring fra basislinjen på -0,30 % og 0,38 % for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. HbA1c-reduksjonene vedvarte for studien av tillegg til metformin ut uke 102 (-0,78 % og 0,02 % justert gjennomsnittsendring fra basislinjen for henholdsvis 10 mg og placebo). For insulin (med eller uten oral glukosereduserende legemidler) var den justerte gjennomsnittlige endringen i HbA1c fra basislinjen på -0,71 % og -0,06 % ved uke 104 for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Ved uke 48 og 104 var insulin dosen fortsatt stabil sammenlignet med basislinjen hos personene som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg med en gjennomsnittlig dose på 76 IE/dag. I placebogrupper var det en gjennomsnittlig økning på 10,5 IE/dag og 18,3 IE/dag fra basislinjen (gjennomsnittlig dose på 84 og 92 IE/dag) ved henholdsvis uke 48 og 104. Andelen av gjenværende personer i studien ved uke 104 var 72,4 % for gruppen som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg og 54,8 % for placebogrupper.

Tabell 5. Resultater av 24-ukers (LOCF^a) placebokontrollerte studier av dapagliflozin i tilleggskombinasjon med metformin eller sitagliptin (med eller uten metformin)

	Tilleggskombinasjon			
	Metformin ¹		DPP-4 hemmer (sitagliptin ²) ± Metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Basislinjen (gjennomsnitt)	7,92	8,11	7,90	7,97
Endring fra basislinjen	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
Personer (%) oppnådde: HbA1c < 7 %				
Justert for basislinjen	40,6**	25,9		
Kroppsvekt (kg)				
Basislinjen (gjennomsnitt)	86,28	87,74	91,02	89,23
Endring fra basislinjen	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

¹Metformin ≥ 1500 mg/dag.

²sitagliptin 100 mg/dag

^aLOCF: Siste observasjon (før glykemisk korreksjon hos personer som fikk slik behandling) videreført

^bAlle randomiserte personer som tok minst én dose dobbeltblindt studielegemiddel i den kortvarige dobbeltblinde perioden

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for basislinjeverdien

*p-verdi < 0,0001 versus placebo + oralt glukosesenkende legemiddel

**p-verdi < 0,05 versus placebo + oralt glukosesenkende legemiddel

Tabell 6. Resultater av 24-ukers placebokontrollerte studier av dapagliflozin i tilleggskombinasjon med sulfonylurea-derivat (glimepirid) eller metformin og et sulfonylurea-derivat

	Tilleggskombinasjon			
	Sulfonylurea-derivat (glimepirid ¹)		Sulfonylurea-derivat + Metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Basislinjen (gjennomsnitt)	8,07	8,15	8,08	8,24
Endring fra basislinjen ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Forskjell fra placebo ^c (95 % KI)	-0,68* (-0,86, -0,51)		-0,69* (-0,89, -0,49)	
Personer (%) oppnådde: HbA1c < 7 % (LOCF)^d				
Justert for basislinjen	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Kroppsvekt (kg) (LOCF)^d				
Basislinje (gjennomsnitt)	80,56	80,94	88,57	90,07
Endring fra basislinjen ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Forskjell fra placebo ^c (95 % KI)	-1,54* (-2,17, -0,92)		-2,07* (-2,79, -1,35)	

¹glimepirid 4 mg/dag;

²Metformin (umiddelbar- eller depotformulering) \geq 1500 mg/dag pluss maksimal tolererte dose, som må være minst halvparten av maksimal dose, av et sulfonylurea-derivat i minst 8 uker før inklusjon.

^aRandomiserte og behandlede pasienter ved basislinjen og minst 1 effektmåling etter basislinjen.

^bKolonne 1 og 2, HbA1c analysert ved bruk av LOCF (se fotnote d); Kolonne 3 og 4, HbA1c analysert ved bruk av LRM (se fotnote e)

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for basislinjeverdien

^dLOCF: Siste observasjon (før glykemisk korreksjon hos personer som fikk slik behandling) videreført

^eLRM: Longitudinal repeated measures-analyse

*p-verdi < 0,0001 versus placebo + oral glukosesenkende legemiddel.

Tabell 7. Resultater ved uke 24 (LOCF^a) i en placebokontrollert studie av dapagliflozin i kombinasjon med insulin (alene eller med orale glukosesenkende legemidler)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± orale glukosesenkende legemidler²	Placebo + insulin ± orale glukosesenkende legemidler²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	8,58	8,46
Endring fra basislinjen	-0,90	-0,30
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Kroppsvekt (kg)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	94,63	94,21
Endring fra basislinjen	-1,67	0,02
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Gjennomsnittlig daglig insulindose (IU)¹		
Basislinjen (gjennomsnitt)	77,96	73,96
Endring fra basislinjen	-1,16	5,08
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Personer med reduksjon i gjennomsnittlig daglig insulindose på minst 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Siste observasjon (før eller på datoen for første opptitring av insulin, om nødvendig) videreført

^bAlle randomiserte personer som tok minst én dose dobbeltblindet studielegemiddel i den kortvarige dobbeltblinde perioden

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for basislinjeverdien og bruk av oralt glukosesenkende legemiddel

*p-verdi < 0,0001 kontra placebo + insulin ± oralt glukosesenkende legemiddel

**p-verdi < 0,05 kontra placebo + insulin ± oralt glukosesenkende legemiddel

¹Opptitring av insulinregimer (inkludert kortidsvirkende insulin, insulin med middels lang virketid og basalinsulin) ble bare tillatt hos personer som oppfylte forhåndsdefinerte fastende plasmaglukose (FPG)-kriterier.

²50 % av personene gjennomgikk insulinmonoterapi ved basislinjen. 50 % brukte 1 eller 2 orale glukosesenkende legemiddel i tillegg til insulin. I denne siste gruppen brukte 80 % metformin alene, 12 % fikk metformin pluss sulfonylurea-derivat og resten brukte andre orale glukosesenkende legemidler.

I kombinasjon med metformin hos legemiddelnaive pasienter

Totalt 1236 legemiddelnaive pasienter med utilstrekkelig kontrollert type 2 diabetes (HbA1c \geq 7,5 % og \leq 12 %) deltok i to aktivt kontrollerte studier med en varighet på 24-uker for å evaluere effekt og sikkerhet av dapagliflozin (5 mg eller 10 mg) i kombinasjon med metformin hos legemiddelnaive pasienter sammenlignet med behandling med enkeltkomponentene.

Behandling med dapagliflozin 10 mg i kombinasjon med metformin (opptil 2000 mg per dag) ga signifikant forbedring i HbA1c sammenlignet med enkeltkomponentene (tabell 8), og førte til større reduksjon i fastende plasmaglukose (FPG) (sammenlignet med enkeltkomponentene) og kroppsvekt (sammenlignet med metformin).

Tabell 8. Resultater ved uke 24 (LOCF^a) i en aktivt kontrollert studie av dapagliflozin i kombinasjon med metformin hos legemiddelnaive pasienter

Parameter	Dapagliflozin 10 mg	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
	+		
	Metformin		
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	9,10	9,03	9,03
Endring fra baseline ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Forskjell fra dapagliflozin ^c (95 % KI)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Forskjell fra metformin ^c (95 % KI)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

^aLOCF: Siste observasjon (før akutt behandling av forsøkspersoner) videreført

^bAlle randomiserte personer som tok minst én dose av dobbeltblindet studielegemiddel i korttidsperioden med dobbeltblinding

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdien

*p-verdi < 0,0001.

Kombinasjonsbehandling med depotformulering av eksenatid

I en dobbeltblindet, aktiv komparator-kontrollert studie på 28 uker, ble kombinasjonen av dapagliflozin og depotformulering av eksenatid (en GLP-1-reseptoragonist), sammenlignet med dapagliflozin alene og depotformulering av eksenatid alene hos individer med utilstrekkelig glykemisk kontroll med kun metformin (HbA1c $\geq 8\%$ og $\leq 12\%$). Alle behandlingsgrupper hadde en reduksjon i HbA1c sammenlignet med basislinjen. Gruppen som fikk kombinasjonsbehandling med 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid viste overlegne reduksjoner i HbA1c fra basislinjen, sammenlignet med dapagliflozin alene og depotformulering av eksenatid alene (tabell 9).

Tabell 9. Resultater fra en 28-ukers studie på dapagliflozin og depotformulering av eksenatid versus dapagliflozin alene og depotformulering av eksenatid alene, i kombinasjon med metformin (Intent to treat-pasienter)

Parameter	10 mg dapagliflozin	10 mg dapagliflozin	Depotformulering
	QD	QD	av 2 mg eksenatid
	+		QW
	depotformulering av		+
	2 mg eksenatid QW		placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Basislinjen (gjennomsnitt)	9,29	9,25	9,26
Endring fra basislinjen ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Gjennomsnittsforskjellen i endring fra basislinjen mellom kombinasjon og enkeltlegemiddel (95 % KI)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Personer (%) som oppnådde HbA1c < 7 %	44,7	19,1	26,9
Kroppsvekt (kg)			
Basislinjen (gjennomsnitt)	92,13	90,87	89,12
Endring fra basislinjen ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Gjennomsnittsforskjellen i endring fra basislinjen mellom kombinasjon og enkeltlegemiddel (95 % KI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=én gang daglig, QW=én gang ukentlig, N=antall pasienter, KI=konfidensintervall.

^aJusterte minste kvadraters gjennomsnittsverdier (LS means) og forskjeller i behandlingsgruppene for endring fra basislinjeverdier ved uke 28, er utformet ved å bruke en sammensatt modell med repeterte målinger (MMRM), inkludert behandling, region, HbA1c ved basislinje (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %), uke, og interaksjoner ved behandling per uke som fastsatte faktorer og basislinjeverdi som en kovariant.

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

Alle p-verdier er justerte p-verdier for multiple sammenligninger.

Analysene ekskluderer målinger i etterkant ved tilleggsbehandling og i etterkant ved prematur seponering av legemidlene i studien.

Fastende plasmaglukose

Behandling med dapagliflozin 10 mg som monoterapi eller som tillegg til enten metformin, glimepirid, metformin og et sulfonylurea-derivat, sitagliptin (med eller uten metformin) eller insulin førte til statistisk signifikante reduksjoner i FPG (-1,90 til -1,20 mmol/l [-34,2 til -21,7 mg/dl]) sammenlignet med placebo (-0,33 til 0,21 mmol/l [-6,0 til 3,8 mg/dl]). Denne effekten ble observert ved uke 1 av behandlingen og ble opprettholdt i studier som ble forlenget ut uke 104.

Kombinasjonsbehandling med 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid resulterte i signifikant større reduksjoner i FPG ved uke 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), sammenlignet med -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) for dapagliflozin alene (p < 0,001) og -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) for eksenatid alene (p < 0,001).

I en dedikert studie hos pasienter med diabetes med eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m², viste behandling med dapagliflozin reduksjoner i FPG ved uke 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) sammenlignet med -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) for placebo (p = 0,001).

Postprandial glukose

Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillegg til glimepirid førte til statistisk signifikante reduksjoner av 2-timers postprandial glukose ved 24 uker som ble opprettholdt opptil uke 48.

Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillegg til sitagliptin (med eller uten metformin) førte til en reduksjon av 2-timers postprandial glukose ved 24 uker som ble opprettholdt opptil uke 48.

Kombinasjonsbehandling med 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid resulterte i signifikant større reduksjoner av 2-timers postprandial glukose ved uke 28 sammenlignet med hvert av legemidlene alene.

Kroppsvekt

Dapagliflozin 10 mg som tillegg til metformin, glimepirid, metformin og et sulfonylurea-derivat, sitagliptin (med eller uten metformin) eller insulin førte til statistisk signifikant reduksjon i kroppsvekt ved 24 uker (p < 0,0001, tabell 5 og 6). Disse effektene vedvarte i langtidsstudiene. Ved uke 48 var differansen for dapagliflozin som tillegg til sitagliptin (med eller uten metformin) sammenlignet med placebo på -2,22 kg. Ved uke 102 var forskjellene ved dapagliflozin som tillegg til metformin sammenlignet med placebo eller som tillegg til insulin sammenlignet med placebo på henholdsvis -2,14 og -2,88 kg.

Som en tilleggsbehandling til metformin i en aktivt kontrollert non-inferiority-studie, ga dapagliflozin en statistisk signifikant reduksjon i kroppsvekt sammenlignet med glipizid på -4,65 kg ved uke 52 (p < 0,0001, tabell 4), som vedvarte ved uke 104 og 208 (henholdsvis -5,06 kg og -4,38 kg).

Kombinasjon av 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid viste signifikant større vektreduksjoner sammenlignet med hvert av legemidlene alene (tabell 9).

I en 24-ukers studie av 182 personer med diabetes ble det ved måling med DXA (dual energy X-ray absorptiometry) for å vurdere kroppssammensetningen, vist at dapagliflozin 10 mg pluss metformin, sammenlignet med placebo pluss metformin, reduserte kroppsvekt ved å redusere kroppsfett, uten tap av magert vev eller væsketap. Behandling med Forxiga pluss metformin viste en tallmessig reduksjon i visceralt fettvev sammenlignet med placebo pluss metformin i en substudie med MRI (Magnetic Resonance Imaging).

Blodtrykk

I en prespesifisert samlet analyse av 13 placebokontrollerte studier førte behandling med dapagliflozin 10 mg til en endring i systolisk blodtrykk fra basislinjen på -3,7 mmHg og i diastolisk blodtrykk på -1,8 mmHg kontra -0,5 mmHg systolisk og -0,5 mmHg diastolisk blodtrykk for placebogruppen ved uke 24. Tilsvarende reduksjon ble observert inntil uke 104.

Kombinasjonsbehandling med 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid resulterte i en signifikant større reduksjon i systolisk blodtrykk ved uke 28 (-4,3 mmHg) sammenlignet med dapagliflozin alene (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) og depotformulering av eksenatid alene (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

I to 12-ukers, placebokontrollerte studier ble totalt 1062 pasienter med type 2 diabetes og hypertensjon som ikke var tilstrekkelig kontrollert (på tross av eksisterende stabil behandling med en ACE-I eller ARB i én studie og en ACE-I eller ARB pluss en antihypertensiv tilleggsbehandling i en annen studie) behandlet med dapagliflozin 10 mg eller placebo. Ved uke 12 i begge studier, ga dapagliflozin 10 mg pluss vanlig antidiabetesbehandling forbedring i HbA1c og reduserte gjennomsnittlig placebokorrigert systolisk blodtrykk med henholdsvis 3,1 og 4,3 mmHg.

I en dedikert studie hos pasienter med diabetes med $eGFR \geq 45$ til < 60 ml/min/1,73 m², viste behandling med dapagliflozin reduksjoner i systolisk blodtrykk i sittende posisjon ved uke 24: -4,8 mmHg sammenlignet med -1,7 mmHg for placebo ($p < 0,05$).

Kardiovaskulær sikkerhet

Det ble utført en meta-analyse av kardiovaskulære hendelser i det kliniske programmet. I det kliniske programmet hadde 34,4 % av personene tidligere hatt kardiovaskulær sykdom (unntatt hypertensjon) ved basislinjen og 67,9 % hadde hatt hypertensjon. Kardiovaskulære episoder ble bedømt av en uavhengig vurderingskomité. Det primære endepunktet var tiden til første hendelse for ett av de følgende resultatene: kardiovaskulær død, slag, myokardinfarkt (MI) eller sykehusopphold på grunn av ustabil angina. Primære episoder inntraff med en rate på 1,62 % per pasientår hos personer behandlet med dapagliflozin og 2,06 % hos komparator-behandlede personer per pasientår. Hazard ratio ved sammenligning av dapagliflozin med komparator var 0,79 (95 % konfidensintervall [KI]: 0,58, 1,07), noe som indikerte at i denne analysen er Forxiga ikke assosiert med en økning i kardiovaskulær risiko hos pasienter med type 2 diabetes mellitus. Kardiovaskulær død, MI og slag var observert med en hazard ratio på 0,77 (95 % KI: 0,54, 1,10).

Nedsatt nyrefunksjon

Moderat nedsatt nyrefunksjon CKD 3A ($eGFR \geq 45$ til < 60 ml/min / 1,73 m²)

Effekten av dapagliflozin ble evaluert i en dedikert studie hos pasienter med diabetes med $eGFR \geq 45$ til < 60 ml/min/1,73 m² som hadde utilstrekkelig glykemisk kontroll ved standardbehandling. Behandling med dapagliflozin resulterte i reduksjoner av HbA1c og kroppsvekt sammenlignet med placebo (tabell 10).

Tabell 10. Resultater ved uke 24 av en placebokontrollert studie med dapagliflozin hos pasienter med diabetes med eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Baseline (gjennomsnitt)	8,35	8,03
Endring fra baseline ^b	-0,37	-0,03
Forskjell fra placebo ^b (95 % KI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Kroppsvekt (kg)		
Baseline (gjennomsnitt)	92,51	88,30
Prosentvis endring fra baseline ^c	-3,42	-2,02
Forskjell i prosentvis endring fra placebo ^c (95 % KI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformin eller metforminhydroklorid var en del av standardbehandling hos henholdsvis 69,4 % og 64,0 % av pasientene for gruppene med dapagliflozin og placebo.

^b Minste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdien.

^c Utledet fra minste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdien.

* $p < 0,001$

Pasienter med basislinje HbA1c > 9 %

I en prespesifisert analyse av personer med basislinje HbA1c $\geq 9,0$ % resulterte behandling med dapagliflozin 10 mg som monoterapi i en statistisk signifikant reduksjon i HbA1c ved uke 24 (justert gjennomsnittlig forandring fra basislinjen: -2,04 % og 0,19 % for hhv. dapagliflozin 10 mg og placebo) og som tillegg til metformin (justert gjennomsnittlig forandring fra basislinjen: -1,32 % og -0,53 % for hhv. dapagliflozin og placebo).

Diabetes mellitus type 1

Dapagliflozin som tillegg til justerbart insulin ble undersøkt i to 24-ukers randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier med en 28-ukers forlengelsesperiode for å evaluere effekt og sikkerhet hos voksne pasienter med diabetes mellitus type 1 og utilstrekkelig glykemisk kontroll (definert som HbA1c $\geq 7,5$ %) på insulin alene. Etter en 8-ukers innledningsperiode for å optimalisere diabetesbehandlingen til hver pasient (oversikt over glykemisk kontroll, inkludert hyperglykemi og hypoglykemi, diett og fysisk aktivitet), ble totalt 1646 pasienter med HbA1c $\geq 7,5$ % og $\leq 10,5$ % randomisert til 5 mg dapagliflozin én gang daglig, 10 mg dapagliflozin én gang daglig eller placebo én gang daglig. Insulindosen ble justert som nødvendig i løpet av studien.

Glykemisk kontroll

Ved uke 24 ga behandling med dapagliflozin én gang daglig statistisk signifikante forbedringer av HbA1c sammenlignet med placebo (tabell 11). Dette funnet var likt for alle undergrupper. Ved uke 52 var justerte gjennomsnittlige endringer fra baseline av HbA1c relativt til placebo henholdsvis -0,33 % og -0,20 % for pasienter behandlet med dapagliflozin 5 mg i de to studiene. Behandling med dapagliflozin var ikke forbundet med en prosentvis økning i pasienter med hypoglykemiske hendelser sammenlignet med placebo. Antall pasienter med alvorlig hypoglykemi var balansert på tvers av behandlingsgruppene (6,9 % og 7,5 % ved uke 24 for henholdsvis gruppen med dapagliflozin 5 mg og placebogruppen).

Prosentandelen pasienter som oppnådde $\geq 0,5$ % reduksjon av HbA1c uten alvorlig hypoglykemi var signifikant høyere hos pasienter behandlet med dapagliflozin sammenlignet med placebo (tabell 11).

Tabell 11. Resultater ved uke 24 av to placebokontrollerte kliniske studier med dapagliflozin som tillegg til insulin hos voksne med diabetes mellitus type 1

Effektparameter	Studie MB102229		Studie MB102230	
	Dapagliflozin 5 mg + insulin	Placebo + insulin	Dapagliflozin 5 mg + insulin	Placebo + insulin
	N = 259	N = 260	N = 271	N = 272
HbA1c (%)				
Baseline (gjennomsnitt)	8,52	8,50	8,45	8,40
Endring fra baseline	-0,45	-0,03	-0,34	0,03
Differanse fra placebo	-0,42*		-0,37*	
95 % KI	(-0,56, -0,28)		(-0,49, -0,26)	
Pasienter (%) som oppnådde ≥ 0,5 % reduksjon av HbA1c uten alvorlig hypoglykemi	49,6*	25,3	39,5*	20,1
Kroppsvekt (kg)				
Baseline (gjennomsnitt)	81,67	84,42	79,22	79,03
Endring fra baseline	-2,84	0,15	-2,50	0,06
Differanse fra placebo	-2,96*		-2,56*	
95 % KI	(-3,63, -2,28)		(-3,12, -2,00)	

* p < 0,0001 versus placebo

Variabilitet i blodglukose

Justerte gjennomsnittlige endringer for dapagliflozin 5 mg relativt til placebo i gjennomsnittlig amplitude av glukosesvingninger fra baseline til uke 24, var henholdsvis -0,96 mmol/l (-17,30 mg/dl) og -0,55 mmol/l (-9,85 mg/dl) i de to studiene (p < 0,0001).

Statistisk signifikante økninger i prosentandelen av glukosemålinger som var innenfor området > 70 mg/dl til ≤ 180 mg/dl fra baseline til uke 24 for dapagliflozin 5 mg relativt til placebo var henholdsvis +9,11 % og +9,02 % i de to studiene (p < 0,0001). Denne økningen var ikke ledsaget av en økning i prosentandelen av 24-timers glukosemålinger < 70 mg/dl.

Insulindose

Statistisk signifikante (p < 0,0001) differanser i prosentvis reduksjon av total insulindose fra baseline for dapagliflozin 5 mg relativt til placebo ved uke 24 var henholdsvis -8,80 % og -10,78 % i de to studiene.

Kroppsvekt

Statistisk signifikante reduksjoner i kroppsvekt ble vist for dapagliflozin sammenlignet med placebo (tabell 11). Pasienter behandlet med dapagliflozin utviste kontinuerlig vekttap i løpet av 24-ukers perioden. Ved uke 52 var justert gjennomsnittlig endring i kroppsvekt fra baseline for dapagliflozin 5 mg relativt til placebo henholdsvis -2,56 kg og -3,50 kg i de to studiene.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med dapagliflozin i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av type 2 diabetes mellitus og type 1 diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Dapagliflozin ble absorbert raskt og effektivt etter oral administrasjon. Maksimal konsentrasjon av dapagliflozin i plasma (C_{maks}) ble normalt oppnådd innen 2 timer etter administrasjon i fastende tilstand. Ved steady state var geometriske middelverdier for C_{maks} og AUC_{τ} for dapagliflozin etter daglige doser av dapagliflozin på 10 mg, henholdsvis 158 ng/ml og 628 ng t/ml. Den absolutte orale biotilgjengeligheten av dapagliflozin etter administrasjon av en dose på 10 mg er 78 %.

Administrasjon med et måltid med høyt fettinnhold reduserte C_{maks} for dapagliflozin med opptil 50 % og forlenget T_{maks} med ca. 1 time, men endret ikke AUC sammenlignet med fastende tilstand. Disse endringene anses ikke som klinisk relevante. Forxiga kan derfor tas sammen med eller uten mat.

Distribusjon

Dapagliflozin er ca. 91 % proteinbundet. Proteinbindingen ble ikke endret ved ulike sykdomstilstander (f.eks. nedsatt nyre- eller leverfunksjon). Ved steady state var gjennomsnittlig distribusjonsvolum 118 liter.

Biotransformasjon

Dapagliflozin metaboliseres i stor grad, primært til dapagliflozin-3-O-glukuronid, som er en inaktiv metabolitt. Dapagliflozin-3-O-glukuronid eller andre metabolitter bidro ikke til de glukosesenkende effektene. Dannelsen av dapagliflozin-3-O-glukuronid medieres av UGT1A9, et enzym som finnes i leveren og nyrene, og CYP-mediert metabolisme bidrar i mindre grad hos mennesker.

Eliminasjon

Den gjennomsnittlige terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for dapagliflozin i plasma var 12,9 timer etter én enkelt oral dose av dapagliflozin 10 mg til friske personer. Gjennomsnittlig total systemisk clearance for dapagliflozin administrert intravenøst var 207 ml/min. Dapagliflozin og relaterte metabolitter elimineres primært via urinutskillelse med mindre enn 2 % som uendret dapagliflozin. Etter administrasjon av 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin ble 96 % gjenfunnet, 75 % i urin og 21 % i avføring. I avføring ble ca. 15 % av dosen skilt ut som uendret legemiddel.

Linearitet

Dapagliflozineksponeringen økte proporsjonalt med den trinnvise økningen i dapagliflozindose i området 0,1 til 500 mg, og de farmakokinetiske egenskapene endret seg ikke over tid ved gjentatt daglig dosering i opptil 24 uker.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ved steady-state (20 mg dapagliflozin én gang per dag i 7 dager) hadde personer med diabetes mellitus type 2 og lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (fastslått gjennom plasma-clearance av ioheksol) henholdsvis 32 %, 60 % og 87 % høyere gjennomsnittlig systemisk eksponering for dapagliflozin enn personer med diabetes mellitus type 2 og normal nyrefunksjon. Steady-state 24-timers urinutskillelse av glukose var i høy grad avhengig av nyrefunksjon, og hos personer med diabetes mellitus ble det skilt ut 85, 52, 18 og 11 g glukose/dag ved henholdsvis normal nyrefunksjon, lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Virkningen av hemodialyse på dapagliflozineksponering er ikke kjent.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse A og B) var gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for dapagliflozin opptil 12 % og 36 % høyere enn hos friske, matchede kontrollpersoner. Disse forskjellene ble ikke ansett som klinisk relevante. Hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) var gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for dapagliflozin 40 % og 67 % høyere enn hos friske kontrollpersoner.

Eldre (≥ 65 år)

Det er ingen klinisk relevant økning i eksponering basert på alder alene hos personer opptil 70 år. Det kan imidlertid forventes en økt eksponering som følge av aldersrelatert reduksjon av nyrefunksjonen.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å trekke konklusjoner vedrørende eksponering hos pasienter > 70 år.

Pediatrisk populasjon

De farmakokinetiske egenskapene i den pediatriske populasjonen er ikke undersøkt.

Kjønn

Gjennomsnittlig dapagliflozin-AUC_{ss} hos kvinner ble anslått til å være ca. 22 % høyere enn hos menn.

Rase

Det var ingen klinisk relevante forskjeller i systemisk eksponering hos hvite, mørkhudede og asiatiske mennesker.

Kroppsvekt

Dapagliflozineksponering ble funnet å avta med økt vekt. Derfor kan pasienter med lav vekt få litt økt eksponering, og pasienter med høy vekt kan få litt redusert eksponering. Forskjellene i eksponering ble imidlertid ikke ansett som klinisk relevante.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og fertilitet. Dapagliflozin induerte ikke tumorer hos verken mus eller rotter ved noen av dosene vurdert i to-årige karsinogenitetsstudier.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Direkte administrasjon av dapagliflozin til avvente rotteunger og indirekte eksponering i en sen fase av drektigheten (tidsperioden som tilsvarer andre og tredje trimester når det gjelder modning av humane nyrer) og under diegiving assosieres begge med økt forekomst og/eller alvorlighetsgrad av dilatasjon av nyrebekken og nyretubuli hos avkom.

Da det ble gitt dapagliflozin direkte til rotteunger fra postnatal dag 21 til postnatal dag 90 i en studie av juvenil toksisitet, ble det rapportert dilatasjon av nyrebekken og nyretubuli ved alle dosenivåer. Eksponeringen hos rotteunger ved den laveste dosen som ble testet, var ≥ 15 ganger den maksimale anbefalte humane dosen. Disse funnene ble assosiert med doserelaterte økninger i nyrevekt og makroskopisk nyreforstørrelse observert ved alle doser. Dilatasjonene av nyrebekken og nyretubuli som ble observert hos unge dyr ble ikke reversert fullstendig i løpet av restitusjonsperioden på ca. 1 måned.

I en separat studie av pre- og postnatal utvikling ble rottemødre dosert fra gestasjonsdag 6 til og med postnatal dag 21, og ungene ble indirekte eksponert *in utero* og gjennom amming. (Det ble utført en satellittstudie for å evaluere dapagliflozineksponering i melk og hos unger.) Det ble observert økt forekomst eller høyere alvorlighetsgrad av nyrebekkendilatasjon hos voksent avkom av behandlede mødre, men bare ved den høyeste dosen som ble testet (de assosierte dapagliflozineksponeringene hos mødre og unger var henholdsvis 1415 og 137 ganger de humane verdiene ved den maksimale anbefalte humane dosen). Ytterligere utviklingstoksisitet var begrenset til doserelaterte reduksjoner i ungenes kroppsvekt og ble bare observert ved doser ≥ 15 mg/kg/dag (assosiert med eksponeringer hos unger som er ≥ 29 ganger de humane verdiene ved den maksimale anbefalte humane dosen). Maternal toksisitet viste seg bare ved den høyeste dosen som ble testet, og var begrenset til forbigående reduksjoner i kroppsvekt og matinntak ved dosering. Nivået for ingen observerte bivirkninger (NOAEL) for utviklingstoksisitet, ved den laveste dosen som ble testet, assosieres med en maternell systemisk eksponering som er ca. 19 ganger den humane verdien ved den maksimale anbefalte humane dosen.

I ytterligere studier av embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner ble det administrert dapagliflozin i intervaller som sammenfaller med de viktigste periodene for organogenese hos hver art. Det ble ikke funnet verken maternal toksisitet eller utviklingstoksisitet hos kaniner ved noen av dosene som ble

testet. Den høyeste dosen som ble testet, assosieres med en systemisk eksponering på ca. 1191 ganger den maksimale anbefalte humane dosen. Hos rotter var dapagliflozin verken embryoletalt eller teratogent ved eksponeringer opptil 1441 ganger den maksimale anbefalte humane dosen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460i)

Laktose

Krysspovidon (E1202)

Silisiumdioksid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350

Talkum (E553b)

Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Alu/alu-blisterpakning

Pakningsstørrelser på 14, 28 og 98 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte kalenderblisterpakninger

Pakningsstørrelser på 30 x 1 og 90 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte blisterpakninger med enhetsdoser

Alle pakningsstørrelser vil ikke nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. november 2012
Dato for siste fornyelse: 28. august 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Forxiga 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder dapagliflozin-propandiol-monohydrat tilsvarende 10 mg dapagliflozin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver 10 mg tablett inneholder 50 mg vannfri laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

Gule, bikonvekse, ca. 1,1 x 0,8 cm diagonalt diamantformede, filmdrasjerte tabletter med "10" trykket på én side og "1428" trykket på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forxiga er indisert til voksne til behandling av utilstrekkelig kontrollert

- diabetes mellitus type 2, som tillegg til diett og fysisk aktivitet, for å bedre glykemisk kontroll,
 - som monoterapi når metformin er uhensiktsmessig på grunn av intoleranse.
 - som tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes mellitus type 2.

For resultater fra kliniske studier med henblikk på undersøkte populasjoner, effekt på glykemisk kontroll og kombinasjoner med andre legemidler, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Diabetes mellitus type 2

Den anbefalte dosen er 10 mg dapagliflozin daglig for monoterapi og kombinert tilleggsbehandling med andre glukosereduserende legemidler, inkludert insulin. Når dapagliflozin blir brukt i kombinasjon med insulin eller et insulinstimulerende legemiddel slik som et sulfonylurea-derivat, kan en lavere dose insulin eller insulinstimulerende legemiddel vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.5 og 4.8).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Forxiga bør ikke igangsettes hos pasienter med glomerulær filtrasjonshastighet [GFR] < 60 ml/min, og bør seponeres hos pasienter med vedvarende GFR under 45 ml/min (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Ingen dosejustering er nødvendig basert på nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med noen dosejustering for pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er det anbefalt en startdose på 5 mg. Dersom den er godt tolerert kan dosen økes til 10 mg (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eldre (≥ 65 år)

Generelt er det ikke anbefalt noen dosejustering basert på alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdepleksjon bør vurderes (se pkt. 4.4 og 5.2). På grunn av begrenset terapeutisk erfaring hos pasienter på 75 år og eldre er en oppstart av dapagliflozinbehandling ikke anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av dapagliflozin hos barn i alderen 0 til < 18 år har enda ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Administrasjonsmåte

Forxiga kan tas med eller uten mat når som helst på dagen. Tablettene skal tas oralt én gang daglig og skal svelges hele.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Den glykemiske effekten av dapagliflozin avhenger av nyrefunksjonen, og effekten er redusert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og er sannsynligvis fraværende hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min) opplevde en høyere andel av personene behandlet med dapagliflozin bivirkninger som økt kreatinin, fosfor, paratyreoideahormon (PTH) og hypotensjon sammenlignet med placebo.

Forxiga bør ikke igangsettes hos pasienter med GFR < 60 ml/min, og bør seponeres hos pasienter med vedvarende GFR under 45 ml/min. Forxiga har ikke blitt undersøkt ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min) eller hos pasienter med terminal nyresvikt (ESRD).

Overvåking av nyrefunksjon er anbefalt som følger:

- Før oppstart med dapagliflozin og deretter minst én gang årlig (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Før oppstart med samtidig administrerte legemidler som kan redusere nyrefunksjonen og deretter periodisk.
- Minst 2-4 ganger årlig ved GFR < 60 ml/min.

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset erfaring med kliniske studier med pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dapagliflozin-eksponering er økt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Bruk hos pasienter med risiko for volumdepleksjon, hypotensjon og/eller elektrolyttubalanse

På grunn av virkningsmekanismen, øker dapagliflozin diuresen assosiert med en liten reduksjon av blodtrykket (se pkt. 5.1) som kan være mer tydelig hos pasienter med svært høye blodglukosekonsentrasjoner.

Dapagliflozin er ikke anbefalt for bruk hos pasienter som får slyngediuretika (se pkt. 4.5) eller har volumdepleksjon for eksempel på grunn av akutt sykdom (slik som gastrointestinale sykdommer).

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter der dapagliflozin-indusert fall i blodtrykket kan utgjøre en risiko, slik som pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter som får behandling med antihypertensiva og som tidligere har hatt hypotensjon, eller eldre pasienter.

I tilfeller med interkurrente tilstander som kan medføre volumdepleksjon hos pasienter som får dapagliflozin, er det anbefalt grundig kontroll av volumstatus (for eksempel fysisk undersøkelse, målinger av blodtrykk, laboratorietester inkludert hematokrit) og elektrolytter. Det anbefales midlertidig seponering av behandling med dapagliflozin for pasienter som utvikler volumdepleksjon

inntil deplasjonen er korrigert (se pkt. 4.8).

Diabetisk ketoacidose

Natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmere skal brukes med forsiktighet hos pasienter med økt risiko for diabetisk ketoacidose (DKA). Pasienter som kan ha økt risiko for DKA inkluderer pasienter med en lav betacellefunksjonsreserve (f.eks. pasienter med diabetes type 1, pasienter med diabetes type 2 med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulinose og pasienter med økt insulinbehov på grunn av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk.

Risikoen for diabetisk ketoacidose må vurderes ved uspesifikke symptomer, som kvalme, oppkast, anoreksi, abdominale smerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnlighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose dersom disse symptomene oppstår, uavhengig av blodglukosenivået.

Før oppstart med dapagliflozin skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose.

Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige medisinske sykdommer. I begge tilfeller kan behandlingen med dapagliflozin gjenopptas straks pasientens tilstand er stabilisert.

Diabetes mellitus type 2

Det har vært rapportert sjeldne tilfeller av DKA, inkludert livstruende og fatale tilfeller, hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmere, inkludert dapagliflozin. I flere tilfeller presenterte tilstanden seg atypisk med kun moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl).

Hos pasienter med mistenkt eller diagnostisert DKA, skal behandling med dapagliflozin avbrytes umiddelbart.

Ny oppstart av behandling med SGLT2-hemmer hos pasienter som utvikler DKA under behandling med SGLT2-hemmer er ikke anbefalt, med mindre en annen utløsende faktor er påvist og løst.

Diabetes mellitus type 1

I diabetes mellitus type 1 studier med dapagliflozin ble DKA rapportert med frekvensen vanlig. Dapagliflozin 10 mg skal ikke brukes til å behandle pasienter med diabetes type 1.

Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)

Tilfeller av nekrotiserende fasciitt av perineum (også kjent som Fourniers gangren) etter markedsføring, har blitt rapportert hos kvinnelige og mannlige pasienter som har brukt SGLT2-hemmere. Dette er en sjelden, men alvorlig og potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar kirurgisk intervensjon og behandling med antibiotika.

Pasienter bør rådes til å oppsøke lege dersom de opplever en kombinasjon av symptomer som smerte, ømhet, erytem, eller hevelse i genital- eller perinealområdet, med feber eller malaise. Vær oppmerksom på at enten urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Hvis Fourniers gangren mistenkes, bør Forxiga seponeres og umiddelbar behandling (inkludert antibiotika og kirurgisk debridement) igangsettes.

Infeksjoner i urinveiene

Infeksjoner i urinveiene ble rapportert hyppigere for dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo i en samlet analyse opptil 24 uker (se pkt. 4.8). Pyelonefritt var mindre vanlig og forekom med tilsvarende frekvens som i kontrollgruppen. Urinær glukoseekskresjon kan assosieres med en økt risiko for infeksjon i urinveiene. Derfor bør det vurderes midlertidig seponering av dapagliflozin ved behandling av pyelonefritt eller urosepsis.

Eldre (≥ 65 år)

Det er mer sannsynlig at eldre pasienter har nedsatt nyrefunksjon og/eller behandles med antihypertensiver som kan forårsake forandringer i nyrefunksjon slik som angiotensinkonvertasehemmer (ACE-I) og angiotensin II type 1-reseptorblokkere (ARB). De samme anbefalingene med tanke på nyrefunksjon gjelder for alle pasienter, også eldre pasienter (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Blant personene ≥ 65 år fikk en større andel av personene som ble behandlet med dapagliflozin, bivirkninger relatert til nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt sammenlignet med placebo. Den hyppigst rapporterte bivirkningen relatert til nyrefunksjonen var forhøyet kreatininnivå i serum, og i de fleste tilfeller var det forbigående og reversibelt (se pkt. 4.8).

Eldre pasienter kan ha større risiko for volumdepleksjon, og det er større sannsynlighet for at de blir behandlet med diuretika. Hos personer ≥ 65 år hadde en større del av personene behandlet med dapagliflozin bivirkninger relatert til volumdepleksjon (se pkt. 4.8).

Erfaring med behandling av pasienter på 75 år og eldre er begrenset. Oppstart med dapagliflozin-behandling hos denne populasjonen er ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjertesvikt

Erfaring med NYHA-klasse I-II er begrenset, og det finnes ingen erfaring fra kliniske studier med dapagliflozin i NYHA-klasse III-IV.

Bruk hos pasienter som behandles med pioglitazon

Selv om det ikke er en sannsynlig årsakssammenheng mellom dapagliflozin og blærekreft (se pkt. 4.8 og 5.3), så er, som et forebyggende tiltak, dapagliflozin ikke anbefalt for bruk hos pasienter som samtidig behandles med pioglitazon. Tilgjengelige epidemiologiske data for pioglitazon tyder på en liten økning i risiko for blærekreft hos diabetespasienter som behandles med pioglitazon.

Økt hematokrit

Hematokritøkning ble observert med dapagliflozinbehandling (se pkt. 4.8). Derfor må det utvises forsiktighet hos pasienter med allerede økt hematokrit.

Amputasjoner av nedre ekstremitet

Det er observert en økning i tilfeller av amputasjoner av nedre ekstremiteter (hovedsakelig av tær) i pågående kliniske langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ikke kjent om dette er en klasseeffekt. Som for alle pasienter med diabetes er det viktig å rådgi pasienter om rutinemessig forebyggende fotpleie.

Laboratorie vurdering av urin

På grunn av virkningsmekanismen, vil pasienter som tar Forxiga teste positivt på glukose i urinen.

Laktose

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Diuretika

Dapagliflozin kan forsterke den diuretiske effekten av tiazid og slyngediuretika og kan øke risikoen for dehydrering og hypotensjon (se pkt. 4.4).

Insulin og insulinstimulerende legemidler

Insulin og insulinstimulerende legemidler slik som sulfonylurea-derivater, forårsaker hypoglykemi. Derfor kan det være nødvendig med en lavere dose insulin eller et insulinstimulerende legemiddel for

å redusere risikoen for hypoglykemi ved bruk i kombinasjon med dapagliflozin hos pasienter med diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 og 4.8).

Farmakokinetiske interaksjoner

Metabolismen av dapagliflozin skjer primært via glukuronidkonjugasjon via UDP-glukuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

I *in vitro*-studier hemmet dapagliflozin verken cytokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eller induerte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Derfor er det ikke forventet at dapagliflozin vil forandre den metaboliske clearance av samtidig administrerte legemidler som blir metabolisert av disse enzymene.

Effekt av andre legemidler på dapagliflozin

Interaksjonsstudier av friske personer, hovedsakelig ved bruk av enkeltdoser, indikerer at de farmakokinetiske egenskapene til dapagliflozin ikke endres av metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibose, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin.

Etter samtidig administrasjon av dapagliflozin med rifampicin (induserer forskjellige aktive transportører og legemiddelmetaboliserende enzymer) ble det observert en 22 % reduksjon i systemisk dapagliflozin-eksponering (AUC), men det var ingen klinisk meningsfulle effekter på 24-timers glukoseutskilling i urinen. Det er ikke anbefalt noen dosejustering. En klinisk relevant effekt med andre induktorer (for eksempel karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) er ikke forventet.

Etter samtidig administrasjon av dapagliflozin og mefenaminsyre (en hemmer av UGT1A9) ble det observert en 55 % økning i systemisk eksponering for dapagliflozin, men uten noen meningsfull effekt på 24-timers utskilling av glukose i urinen. Det er ikke anbefalt noen dosejustering.

Effekt av dapagliflozin på andre legemidler

I interaksjonsstudier utført med friske personer, hovedsakelig ved bruk av enkeltdoser, endret ikke dapagliflozin de farmakokinetiske egenskapene til metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (et P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, et CYP2C9-substrat) eller de antikoagulerende effektene målt med INR. Kombinasjon av en enkeltdose dapagliflozin på 20 mg og simvastatin (et CYP3A4-substrat) førte til en økning på 19 % i AUC for simvastatin og en økning på 31 % i AUC for simvastatinsyre. Økningen i simvastatin- og simvastatinsyreeksposeringer anses ikke for å være klinisk relevant.

Interferens med analyse av 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Overvåkning av glykemisk kontroll ved å analysere for 1,5-AG er ikke anbefalt, ettersom analyser av 1,5-AG er upålitelige til å vurdere glykemisk kontroll hos pasienter som tar SGLT2-hemmere. Bruk av alternative metoder for å overvåke glykemisk kontroll er anbefalt.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført med voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data fra bruk av dapagliflozin hos gravide kvinner. Studier av rotter har vist toksisitet for nyrer under utvikling i tidsperioden som tilsvarer det andre og tredje trimesteret av human graviditet (se pkt. 5.3). Derfor anbefales ikke bruk av dapagliflozin i det andre eller tredje trimesteret av graviditet.

Når graviditet oppdages, bør behandling med dapagliflozin avbrytes.

Amming

Det er ukjent hvorvidt dapagliflozin og/eller dets metabolitter skiller ut i morsmelk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier har vist utskillelse av dapagliflozin/metabolitter

i melk samt farmakologisk medierte effekter hos ammende avkom (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Dapagliflozin skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Effekten av dapagliflozin på menneskelig fertilitet er ikke studert. Hos hannrotter og hunnrotter viste dapagliflozin ingen effekter på fertilitet ved noen testet dose.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Forxiga har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter skal varsles om risikoen for hypoglykemi når dapagliflozin brukes i kombinasjon med et sulfonylurea-derivat eller insulin.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Diabetes mellitus type 2

I en forhåndsspesifisert samlet analyse av 13 placebokontrollerte studier var 2360 personer behandlet med dapagliflozin 10 mg, og 2295 var behandlet med placebo.

Den hyppigst rapporterte bivirkningen var hypoglykemi som var avhengig av hvilken type bakgrunnsbehandling som ble brukt i hver studie. Frekvensen av mindre episoder av hypoglykemi var den samme i behandlingsgruppene, inkludert placebo, med unntak av studier med tillegg av sulfonylurea-derivat (SU) og tillegg av insulinbehandlinger. Kombinasjonsbehandlinger med sulfonylurea-derivat og tillegg av insulin ga høyere rater av hypoglykemi (se *Hypoglykemi* nedenfor).

Tabell over bivirkninger

Følgende bivirkninger er blitt identifisert i de placebokontrollerte kliniske studiene og overvåking etter markedsføring. Ingen ble funnet å være doserelaterte. Bivirkningene som er listet opp nedenfor, er inndelt etter frekvens og organklassesystem (SOC). Frekvenskategoriene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger i placebokontrollerte kliniske studier^a og erfaring etter markedsføring

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige [*]	Mindre vanlige ^{**}	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Vulvovaginit, balanitt og relaterte genitale infeksjoner ^{*b, c} Infeksjoner i urinveiene ^{*b,d}	Soppinfeksjon ^{**}		Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren) ⁱ
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Hypoglykemi (når brukt med SU eller insulin) ^b		Volumdepleksjon ^{b,c} Tørste ^{**}	Diabetisk ketoacidose ⁱ	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		Svimmelhet			
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>			Forstoppelse ^{**} Munntørhet [*]		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Utslett ^l			
<i>Sykdommer i muskler,</i>		Ryggsmerter			

<i>bindevev og skjelett</i>		*			
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Dysuri Polyuri ^{*,f}	Nokturi ^{**} Nedsatt nyre- funksjon ^{**,b}		
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>			Vulvovagina l kløe ^{**} Genital kløe ^{**}		
<i>Undersøkelser</i>		Økt hematokrit- verdi ^g Nedsatt renal kreatinin- clearance ^b Dyslipidemi ^h	Forhøyet kreatininnivå i blodet ^{**,b} Forhøyet ureanivå i blodet ^{**} Redusert vekt ^{**}		

^aTabellen viser data inntil uke 24 (korttidsdata) uavhengig av glykemisk korreksjon («rescue»).

^bSe tilsvarende underpunkt nedenfor for ytterligere informasjon.

^cVulvovaginitt, balantitt og relaterte genitale infeksjoner omfatter for eksempel de forhåndsdefinerte foretrukne termene: vulvovaginal mykotisk infeksjon, vaginal infeksjon, balanitt, genital soppinfeksjon, vulvovaginal candida, vulvovaginitt, candidabalanitt, genital candida, genital infeksjon, genital infeksjon menn, penisinfeksjon, vulvitt, bakteriell vaginitt, vulval abscess.

^dUrinveisinfeksjon omfatter følgende foretrukne termer, listet opp i henhold til rapportert frekvens: Urinveisinfeksjon, cystitt, Escherichia urinveisinfeksjon, urogenital infeksjon, pyleonefritt, trigonitt, urinrørsbetennelse, nyreinfeksjon og prostatitt.

^eVolumdepleksjon omfatter for eksempel de forhåndsdefinerte foretrukne termene: dehydrering, hypovolemi, hypotensjon.

^fPolyuri omfatter foretrukne termer: pollakisuri, polyuri, økt vannlating.

^gGjennomsnittlig forandring fra basislinjen for hematokrit var 2,30 % for dapagliflozin 10 mg versus -0,33 % for placebo. Hematokritverdier > 55 % ble rapportert hos 1,3 % av personer som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg sammenlignet med 0,4 % av pasientene som fikk placebo.

^hGjennomsnittlig prosentvis forandring fra basislinjen for dapagliflozin 10 mg versus placebo var henholdsvis: totalkolesterol 2,5 % versus -0,0 %, HDL-kolesterol 6,0 % versus 2,7 %, LDL-kolesterol 2,9 % versus -1,0 %, triglyserider -2,7 % versus -0,7 %.

ⁱSe pkt. 4.4

^jBivirkninger ble identifisert ved overvåkning etter markedsføring. Utslett inkluderer følgende foretrukne terminologi, nevnt etter frekvens i kliniske studier: utslett, generalisert utslett, kløende utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, pustulært utslett, vesikulært utslett og erytematøst utslett. I aktive og placebokontrollerte kliniske studier (dapagliflozin, N=5936, alle kontrollgrupper, N=3403), var frekvensen av utslett tilsvarende for dapagliflozin (1,4 %) som for alle kontrollgrupper (1,4 %).

*Rapportert hos ≥ 2 % av personene og ≥ 1 % flere og hos minst ytterligere 3 flere personer behandlet med dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo.

**Rapportert av utprøver som mulig relatert, sannsynligvis relatert eller relatert til studielegemidlet og rapportert hos $\geq 0,2$ % av personene og $\geq 0,1$ % flere og minst ytterligere 3 personer behandlet med dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kliniske studier med diabetes mellitus type 2

Hypoglykemi

Frekvensen av hypoglykemi var avhengig av type bakgrunnsbehandling som ble brukt i hver studie.

Ved studier av dapagliflozin som monoterapi, som tillegg til metformin eller som tillegg til sitagliptin (med eller uten metformin) var frekvensen av mindre episoder med hypoglykemi lik (< 5 %) mellom behandlingsgruppene inkludert placebo opptil 102 uker med behandling. På tvers av alle studiene var alvorlige tilfeller av hypoglykemi mindre vanlig og var sammenlignbar mellom gruppene behandlet med dapagliflozin eller placebo. Studier med tilleggsbehandling med sulfonylurea-derivat og insulin ga høyere insidens for hypoglykemi (se pkt. 4.5).

I en tillegg til glimepirid-studie ved uke 24 og 48 var mindre episoder av hypoglykemi rapportert oftere i gruppen behandlet med dapagliflozin 10 mg pluss glimepirid (henholdsvis 6,0 % og 7,9 %) enn i placebo pluss glimepirid-gruppen (henholdsvis 2,1 % og 2,1 %).

I en tillegg til insulin-studie ble episoder med alvorlig hypoglykemi rapportert hos 0,5 % og 1,0 % av personene som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg pluss insulin ved henholdsvis uke 24 og 104, og hos 0,5 % av personene som ble behandlet med placebo pluss insulin ved uke 24 og 104. Ved uke 24 og 104 ble mindre episoder av hypoglykemi rapportert hos henholdsvis 40,3 % og 53,1 % av personene som fikk dapagliflozin 10 mg pluss insulin og hos 34,0 % og 41,6 % av personene som fikk placebo pluss insulin.

I en tillegg til metformin og et sulfonylurea-derivat-studie, på opptil 24 uker, ble det ikke rapportert noen episoder med alvorlig hypoglykemi. Mindre episoder med hypoglykemi ble rapportert hos 12,8% av personene som fikk dapagliflozin 10 mg pluss metformin og et sulfonylurea-derivat, og hos 3,7% av personene som fikk placebo pluss metformin og et sulfonylurea-derivat.

Volumdepleksjon

Reaksjoner relatert til volumdepleksjon (inkludert rapportering om dehydrering, hypovolemi eller hypotensjon) ble rapportert hos 1,1 % og 0,7 % av personene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Det oppstod alvorlige reaksjoner hos < 0,2 % av personene jevnt fordelt mellom dapagliflozin 10 mg og placebo (se pkt. 4.4).

Vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner

Vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner ble rapportert hos 5,5 % og 0,6 % av personene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. De fleste infeksjonene var milde til moderate og personene responderte på en innledende standardbehandling og førte sjelden til seponering av dapagliflozinbehandling. Disse infeksjonene forekom oftere hos kvinner (8,4 % og 1,2 % for hhv. dapagliflozin og placebo) og personer med tidligere infeksjoner hadde større sannsynlighet for å få tilbakefall.

Infeksjoner i urinveiene

Urinveisinfeksjoner var oftere rapportert for dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo (hhv. 4,7 % versus 3,5 %, se pkt. 4.4). De fleste infeksjonene var milde til moderate og personene responderte på en innledende standardbehandling og førte sjelden til seponering av dapagliflozinbehandling. Disse infeksjonene forekom oftere hos kvinner og personer med tidligere infeksjoner hadde større sannsynlighet for å få et tilbakefall.

Økt kreatinin

Bivirkninger relatert til økt kreatinin ble gruppert (f.eks. nedsatt renal kreatininclearance, nedsatt nyrefunksjon, økt blodkreatinin og nedsatt glomerulær filtrasjonsrate). Slike grupperte hendelser ble rapportert hos 3,2 % og 1,8 % av pasientene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Hos pasienter med normal nyrefunksjon eller lett nedsatt nyrefunksjon (baselinje eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) ble disse grupperte hendelsene rapportert hos 1,3 % og 0,8 % av pasientene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Disse hendelsene var mer vanlige hos pasienter med baselinje eGFR ≥ 30 og < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % for dapagliflozin 10 mg versus 9,3 % for placebo).

Videre evaluering av pasienter som hadde nyrerelaterte bivirkninger viste at de fleste hadde endringer i serumkreatinin på $\leq 0,5$ mg/dl fra basislinjen. Økning i kreatinin var generelt forbigående ved kontinuerlig behandling eller reversibel etter seponering av behandling.

Paratyreoideahormon (PTH)

En mindre økning av PTH-nivå i serum ble observert. Økningen var større hos personer med høyere PTH-konsentrasjon ved basislinjen. Målinger av benmineraltetthet hos pasienter med normal eller lett nedsatt nyrefunksjon, indikerte intet bentap i løpet av behandlingsperioden på to år.

Ondartede svulster

Den totale andelen personer med ondartede eller uspesifiserte tumorer i kliniske studier var den samme i gruppene som ble behandlet med dapagliflozin (1,5 %) og placebo/komparator (1,5 %). Det var ingen tegn til karsinogenitet eller mutagenitet i dyrestudier (se pkt. 5.3). Ved vurdering av typen tumorer oppstått i ulike organsystemer var den relative risikoen assosiert med dapagliflozin over 1 for enkelte tumorer (blære, prostata, bryst) og under 1 for andre (f.eks. blod og lymfe, ovarie, urinveier), dvs. at det ikke foreligger en samlet økning i risiko for kreft med dapagliflozin. Den økte/minskede risikoen var ikke statistisk signifikant for noe organsystem. En årsakssammenheng er usannsynlig tatt i betraktning mangelen på tumorfunn i pre-kliniske studier så vel som den korte latenstiden mellom første eksponering og kreftdiagnose. Ettersom den numeriske ubalansen i forekomst av bryst-, blære- og prostatakreft må betraktes med forsiktighet, kommer den til å bli ytterligere undersøkt i studier etter markedsføring.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Hos personer ≥ 65 år med diabetes mellitus type 2 ble bivirkninger relatert til nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt, rapportert hos 7,7 % av personene som ble behandlet med dapagliflozin og hos 3,8 % av personene som ble behandlet med placebo (se pkt. 4.4). Den vanligst rapporterte bivirkningen relatert til nyrefunksjon var økt serumkreatinin. De fleste av disse bivirkningene var forbigående og reversible. Hos personer ≥ 65 år med diabetes mellitus type 2 ble bivirkninger på grunn av volumdepleksjon, vanligst rapportert som hypotensjon, rapportert hos 1,7 % og 0,8 % av hhv. dapagliflozinbehandlede personer og placebobehandlede personer (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Annex V](#).

4.9 Overdosering

Dapagliflozin viste ingen toksisitet hos friske personer ved orale doser på opptil 500 mg (50 ganger den maksimalt anbefalte humane dosen). Disse personene hadde påviselig glukose i urinen i en doserelatert periode (minst 5 dager etter dosen på 500 mg) uten noen rapportering om dehydrering, hypotensjon eller elektrolyttubalanse og uten noen klinisk relevant effekt på QTc-intervallet. Hyppigheten av hypoglykemi var den samme som for placebo. I kliniske studier hvor daglige doser på opptil 100 mg (10 ganger den maksimalt anbefalte humane dosen) ble administrert i 2 uker til friske personer og personer med diabetes type 2, var hyppigheten av hypoglykemi litt høyere enn for placebo, og var ikke doserelatert. Hyppigheter av bivirkninger, inkludert dehydrering og hypotensjon, var forholdsvis lik som for placebo, og det var ingen klinisk relevante doserelaterte endringer i laboratorieparametre, inkludert serumelektrolytter og biomarkører for nyrefunksjonen.

Ved overdosering skal hensiktsmessig støttebehandling initieres basert på pasientens kliniske tilstand. Fjerning av dapagliflozin gjennom hemodialyse er ikke undersøkt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling. Natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmere, ATC-kode: A10BK01

Virkningsmekanisme

Dapagliflozin er en svært potent (K_i : 0,55 nM), selektiv og reversibel hemmer av SGLT2.

SGLT2 uttrykkes selektivt i nyrene. Det foreligger ingen ekspresjon i mer enn 70 andre vevstyper,

inkludert lever, skjelettmuskler, fettvev, bryst, urinblære eller hjerne. SGLT2 er den dominerende transportøren med ansvar for reabsorpsjon av glukose fra glomerulærfiltratet til sirkulasjonen. Til tross for tilstedeværelsen av hyperglykemi ved diabetes type 2 fortsetter reabsorpsjonen av filtrert glukose. Dapagliflozin forbedrer både fastende og postprandiale nivåer av plasmaglukose ved å redusere nyrenes reabsorpsjon av glukose som fører til urinær glukoseekskresjon. Denne glukoseekskresjonen observeres etter den første dosen, er kontinuerlig i doseringsintervallet på 24 timer og vedvarer gjennom hele behandlingen. Mengden glukose som fjernes av nyren gjennom denne mekanismen, avhenger av konsentrasjonen av blodglukose og GFR. Dapagliflozin reduserer ikke normal endogen glukoseproduksjon som respons på hypoglykemi. Dapagliflozin virker uavhengig av insulinsekresjon og insulinvirkning. I kliniske studier med Forxiga er det observert forbedring i homeostasemodellvurdering av betacellefunksjonen (HOMA-betacelle).

Urinær glukoseekskresjon (glukosuri) induisert av dapagliflozin assosieres med kaloritap og vektreduksjon. Dapagliflozins hemming av glukose- og natriumkotransport assosieres også med mild diurese og forbigående natriurese.

Dapagliflozin hemmer ikke andre glukosetransportører som er viktige for glukosetransport til perifert vev, og er > 1400 ganger mer selektivt for SGLT2 enn SGLT1, den viktigste transportøren for glukoseabsorpsjon i tarmen.

Farmakodynamiske effekter

Det ble observert økninger i mengden glukose utskilt i urinen hos friske personer og hos personer med diabetes mellitus type 2 etter administrasjon av dapagliflozin. Det ble skilt ut ca. 70 g glukose i urinen per dag (tilsvarende 280 kcal/dag) ved en dapagliflozindose på 10 mg/dag til personer med diabetes mellitus type 2 i 12 uker. Det ble funnet vedvarende glukoseekskresjon hos personer med diabetes mellitus type 2 som fikk dapagliflozin 10 mg/dag i opptil 2 år.

Denne urinære glukoseekskresjonen på grunn av dapagliflozin fører også til osmotisk diurese og økt urinvolum hos personer med diabetes mellitus type 2. Økt urinvolum hos personer med diabetes mellitus type 2 som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg, vedvarte i 12 uker og var på ca. 375 ml/dag. Økningen i urinvolum ble assosiert med en liten og forbigående økning i urinær natriumekskresjon som ikke ble assosiert med endret serumkonsentrasjon av natrium.

Urinær urinsyreekskresjon økte også midlertidig (i 3-7 dager) og ble ledsaget av en vedvarende reduksjon i serumkonsentrasjonen av urinsyre. Ved 24 uker var reduksjonen i serumkonsentrasjonen av urinsyre -48,3 til -18,3 mikromol/l (-0,87 til -0,33 mg/dl).

Klinisk effekt og sikkerhet

Diabetes mellitus type 2

Det ble utført fjorten randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte kliniske studier med 7056 personer med diabetes type 2 for å evaluere effekt og sikkerhet av Forxiga. 4737 personer i disse studiene ble behandlet med dapagliflozin. Tolv studier hadde en behandlingsperiode på 24 uker, 8 med forlengelsesfaser på 24 til 80 uker (opptil en total studievarighet på 104 uker), én studie hadde en behandlingsperiode på 28 uker, og én studie hadde en varighet på 52 uker med forlengelsesfaser på 52 uker og 104 uker (total studievarighet på 208 uker). Den gjennomsnittlige tiden pasientene hadde hatt diabetes, var fra 1,4 til 16,9 år. Femti prosent (50 %) hadde lett nedsatt nyrefunksjon, og 11 % hadde moderat nedsatt nyrefunksjon. Femtinen prosent (51 %) av personene var menn, 84 % var hvite, 8 % var asiater, 4 % var svarte og 4 % var av annen etnisitet. Åttien prosent (81 %) av personene hadde en kroppsmasseindeks (BMI) \geq 27. I tillegg ble det utført to 12-ukers, placebokontrollerte studier hos pasienter med type 2 diabetes og hypertensjon som ikke var tilstrekkelig kontrollert.

Glykemisk kontroll

Monoterapi

Det ble utført en dobbeltblind, placebokontrollert studie med en varighet på 24 uker (med en ytterligere forlengelsesperiode) for å evaluere sikkerhet og effekt av monoterapi med Forxiga hos personer med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2. Behandling én gang daglig med dapagliflozin førte til statistisk signifikant ($p < 0,0001$) reduksjon i HbA1c sammenlignet med placebo

(tabell 2).

I forlengelsesperioden vedvarte HbA1c-reduksjonen ut uke 102 (-0,61 % og -0,17 % justert gjennomsnittsendring fra basislinjen for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo).

Tabell 2. Resultater ved uke 24 (LOCF^a) av en placebokontrollert studie av dapagliflozin som monoterapi

	Monoterapi	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	8,01	7,79
Endring fra basislinjen	-0,89	-0,23
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Personer (%) oppnådde: HbA1c < 7 %		
Justert for basislinjen	50,8 [§]	31,6
Kroppsvekt (kg)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	94,13	88,77
Endring fra basislinjen	-3,16	-2,19
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-0,97 (-2,20, -0,25)	

^aLOCF: Siste observasjon (for glykemisk korreksjon hos personer som fikk slik behandling) videreført

^bAlle randomiserte personer som tok minst én dose dobbeltblindet studielegemiddel i den kortvarige dobbeltblinde perioden

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for basislinjeverdien

*p-verdi < 0,0001 kontra placebo

[§]Ikke evaluert for statistisk signifikans som et resultat av den sekvensielle testprosedyren for sekundære endepunkter

Kombinert tilleggsbehandling

I en aktivt kontrollert non-inferiority-studie på 52 uker (med forlengelsesperioder på 52 og 104 uker) ble Forxiga evaluert som en tilleggsbehandling til metformin sammenlignet med et sulfonylurea-derivat (glipizid) som tilleggsbehandling til metformin hos personer med utilstrekkelig glykemisk kontroll (HbA1c > 6,5 % og ≤ 10 %). Resultatene viste en tilsvarende gjennomsnittsreduksjon i HbA1c fra basislinjen til uke 52 som med glipizid, og demonstrerte dermed non-inferiority (tabell 3). Ved uke 104 var den justerte gjennomsnittlige endringen i HbA1c på -0,32 % fra basislinjen for dapagliflozin og -0,14 % for glipizid. Ved uke 208 var den justerte gjennomsnittlige endringen i HbA1c på -0,10 % fra basislinjen for dapagliflozin og 0,20 % for glipizid. Ved uke 52, 104 og 208, opplevde en signifikant lavere andel av personene i gruppen som ble behandlet med dapagliflozin (henholdsvis 3,5 %, 4,3 % og 5,0 %) minst ett tilfelle av hypoglykemi sammenlignet med gruppen som ble behandlet med glipizid (henholdsvis 40,8 %, 47,0 % og 50,0 %). Andelen av gjenværende personer i studien ved uke 104 og uke 208 var 56,2 % og 39,7 % for gruppen som ble behandlet med dapagliflozin og 50,0 % og 34,6 % for gruppen som ble behandlet med glipizid.

Tabell 3. Resultater ved uke 52 (LOCF^a) i en aktiv kontrollert studie som sammenlignet dapagliflozin med glipizid som tillegg til metformin

Parameter	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	7,69	7,74
Endring fra basislinjen	-0,52	-0,52
Forskjell fra glipizid + metformin (95 % KI)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Kroppsvekt (kg)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	88,44	87,60
Endring fra basislinjen	-3,22	1,44
Forskjell fra glipizid + metformin (95 % KI)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^aLOCF: Siste observasjon videreført

^bRandomiserte og behandlede personer med måling ved basislinjen og minst 1 effektmåling etter basislinjen

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for basislinjeverdien

^dNon-inferior for glipizid + metformin

*p-verdi < 0,0001

Dapagliflozin som tillegg til enten metformin, glimepirid, metformin og et sulfonylurea-derivat, sitagliptin (med eller uten metformin) eller insulin førte til statistisk signifikante reduksjoner i HbA1c ved 24 uker sammenlignet med personer som fikk placebo (p < 0,0001, tabell 4, 5 og 6).

Reduksjonene i HbA1c observert ved uke 24 vedvarte i tilleggskombinasjonsstudiene (glimepirid og insulin) med data fra uke 48 (glimepirid) og data opptil uke 104 (insulin). Ved uke 48, som tillegg til sitagliptin (med eller uten metformin), var justert gjennomsnittsendring fra basislinjen på -0,30 % og 0,38 % for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. HbA1c-reduksjonene vedvarte for studien av tillegg til metformin ut uke 102 (-0,78 % og 0,02 % justert gjennomsnittsendring fra basislinjen for henholdsvis 10 mg og placebo). For insulin (med eller uten oral glukosereduserende legemidler) var den justerte gjennomsnittlige endringen i HbA1c fra basislinjen på -0,71 % og -0,06 % ved uke 104 for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Ved uke 48 og 104 var insulindosen fortsatt stabil sammenlignet med basislinjen hos personene som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg med en gjennomsnittlig dose på 76 IE/dag. I placebogruppen var det en gjennomsnittlig økning på 10,5 IE/dag og 18,3 IE/dag fra basislinjen (gjennomsnittlig dose på 84 og 92 IE/dag) ved henholdsvis uke 48 og 104. Andelen av gjenværende personer i studien ved uke 104 var 72,4 % for gruppen som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg og 54,8 % for placebogruppen.

Tabell 4. Resultater av 24-ukers (LOCF^a) placebokontrollerte studier av dapagliflozin i tilleggskombinasjon med metformin eller sitagliptin (med eller uten metformin)

	Tilleggskombinasjon			
	Metformin ¹		DPP-4 hemmer (sitagliptin ²) ± Metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Basislinjen (gjennomsnitt)	7,92	8,11	7,90	7,97
Endring fra basislinjen	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
Personer (%) oppnådde: HbA1c < 7 %				
Justert for basislinjen	40,6**	25,9		
Kroppsvekt (kg)				
Basislinjen (gjennomsnitt)	86,28	87,74	91,02	89,23
Endring fra basislinjen	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

¹Metformin ≥ 1500 mg/dag.

²sitagliptin 100 mg/dag

^aLOCF: Siste observasjon (før glykemisk korreksjon hos personer som fikk slik behandling) videreført

^bAlle randomiserte personer som tok minst én dose dobbeltblindt studielegemiddel i den kortvarige dobbeltblinde perioden

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for basislinjeverdien

*p-verdi < 0,0001 versus placebo + oralt glukosesenkende legemiddel

**p-verdi < 0,05 versus placebo + oralt glukosesenkende legemiddel

Tabell 5. Resultater av 24-ukers placebokontrollerte studier av dapagliflozin i tilleggskombinasjon med sulfonylurea-derivat (glimepirid) eller metformin og et sulfonylurea-derivat

	Tilleggskombinasjon			
	Sulfonylurea-derivat (glimepirid ¹)		Sulfonylurea-derivat + Metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Basislinjen (gjennomsnitt)	8,07	8,15	8,08	8,24
Endring fra basislinjen ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Forskjell fra placebo ^c (95 % KI)	-0,68* (-0,86, -0,51)		-0,69* (-0,89, -0,49)	
Personer (%) oppnådde: HbA1c < 7 % (LOCF)^d				
Justert for basislinjen	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Kroppsvekt (kg) (LOCF)^d				
Basislinje (gjennomsnitt)	80,56	80,94	88,57	90,07
Endring fra basislinjen ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Forskjell fra placebo ^c (95 % KI)	-1,54* (-2,17, -0,92)		-2,07* (-2,79, -1,35)	

¹glimepirid 4 mg/dag;

²Metformin (umiddelbar- eller depotformulering) \geq 1500 mg/dag pluss maksimal tolererte dose, som må være minst halvparten av maksimal dose, av et sulfonylurea-derivat i minst 8 uker før inklusjon.

^aRandomiserte og behandlede pasienter ved basislinjen og minst 1 effektmåling etter basislinjen.

^bKolonne 1 og 2, HbA1c analysert ved bruk av LOCF (se fotnote d); Kolonne 3 og 4, HbA1c analysert ved bruk av LRM (se fotnote e)

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for basislinjeverdien

^dLOCF: Siste observasjon (før glykemisk korleksjon hos personer som fikk slik behandling) videreført

^eLRM: Longitudinal repeated measures-analyse

*p-verdi < 0,0001 versus placebo + oral glukosesenkende legemiddel.

Tabell 6. Resultater ved uke 24 (LOCF^a) i en placebokontrollert studie av dapagliflozin i kombinasjon med insulin (alene eller med orale glukosesenkende legemidler)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± orale glukosesenkende legemidler²	Placebo + insulin ± orale glukosesenkende legemidler²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	8,58	8,46
Endring fra basislinjen	-0,90	-0,30
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Kroppsvekt (kg)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	94,63	94,21
Endring fra basislinjen	-1,67	0,02
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Gjennomsnittlig daglig insulindose (IU)¹		
Basislinjen (gjennomsnitt)	77,96	73,96
Endring fra basislinjen	-1,16	5,08
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Personer med reduksjon i gjennomsnittlig daglig insulindose på minst 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Siste observasjon (før eller på datoen for første opptitrering av insulin, om nødvendig) videreført

^bAlle randomiserte personer som tok minst én dose dobbeltblindet studielegemiddel i den kortvarige dobbeltblinde perioden

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for basislinjeverdien og bruk av oralt glukosesenkende legemiddel

*p-verdi < 0,0001 kontra placebo + insulin ± oralt glukosesenkende legemiddel

**p-verdi < 0,05 kontra placebo + insulin ± oralt glukosesenkende legemiddel

¹Opptitrering av insulinregimer (inkludert kortidsvirkende insulin, insulin med middels lang virketid og basalinsulin) ble bare tillatt hos personer som oppfylte forhåndsdefinerte fastende plasmaglukose (FPG)-kriterier.

²50 % av personene gjennomgikk insulinmonoterapi ved basislinjen. 50 % brukte 1 eller 2 orale glukosesenkende legemiddel i tillegg til insulin. I denne siste gruppen brukte 80 % metformin alene, 12 % fikk metformin pluss sulfonylurea-derivat og resten brukte andre orale glukosesenkende legemidler.

I kombinasjon med metformin hos legemiddelnaive pasienter

Totalt 1236 legemiddelnaive pasienter med utilstrekkelig kontrollert type 2 diabetes (HbA1c \geq 7,5 % og \leq 12 %) deltok i to aktivt kontrollerte studier med en varighet på 24-uker for å evaluere effekt og sikkerhet av dapagliflozin (5 mg eller 10 mg) i kombinasjon med metformin hos legemiddelnaive pasienter sammenlignet med behandling med enkeltkomponentene.

Behandling med dapagliflozin 10 mg i kombinasjon med metformin (opptil 2000 mg per dag) ga signifikant forbedring i HbA1c sammenlignet med enkeltkomponentene (tabell 7), og førte til større reduksjon i fastende plasmaglukose (FPG) (sammenlignet med enkeltkomponentene) og kroppsvekt (sammenlignet med metformin).

Tabell 7. Resultater ved uke 24 (LOCF^a) i en aktivt kontrollert studie av dapagliflozin i kombinasjon med metformin hos legemiddelnaive pasienter

Parameter	Dapagliflozin 10 mg	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
	+		
	Metformin		
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	9,10	9,03	9,03
Endring fra baseline ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Forskjell fra dapagliflozin ^c (95 % KI)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Forskjell fra metformin ^c (95 % KI)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

^aLOCF: Siste observasjon (før akutt behandling av forsøkspersoner) videreført

^bAlle randomiserte personer som tok minst én dose av dobbeltblindet studielegemiddel i korttidsperioden med dobbeltblinding

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdien

*p-verdi < 0,0001.

Kombinasjonsbehandling med depotformulering av eksenatid

I en dobbeltblindet, aktiv komparator-kontrollert studie på 28 uker, ble kombinasjonen av dapagliflozin og depotformulering av eksenatid (en GLP-1-reseptoragonist), sammenlignet med dapagliflozin alene og depotformulering av eksenatid alene hos individer med utilstrekkelig glykemisk kontroll med kun metformin (HbA1c $\geq 8\%$ og $\leq 12\%$). Alle behandlingsgrupper hadde en reduksjon i HbA1c sammenlignet med basislinjen. Gruppen som fikk kombinasjonsbehandling med 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid viste overlegne reduksjoner i HbA1c fra basislinjen, sammenlignet med dapagliflozin alene og depotformulering av eksenatid alene (tabell 8).

Tabell 8. Resultater fra en 28-ukers studie på dapagliflozin og depotformulering av eksenatid versus dapagliflozin alene og depotformulering av eksenatid alene, i kombinasjon med metformin (Intent to treat-pasienter)

Parameter	10 mg dapagliflozin	10 mg dapagliflozin	Depotformulering
	QD	QD	av 2 mg eksenatid
	+		QW
	depotformulering av		+
	2 mg eksenatid QW		placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Basislinjen (gjennomsnitt)	9,29	9,25	9,26
Endring fra basislinjen ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Gjennomsnittsforskjellen i endring fra basislinjen mellom kombinasjon og enkeltlegemiddel (95 % KI)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Personer (%) som oppnådde HbA1c < 7 %	44,7	19,1	26,9
Kroppsvekt (kg)			
Basislinjen (gjennomsnitt)	92,13	90,87	89,12
Endring fra basislinjen ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Gjennomsnittsforskjellen i endring fra basislinjen mellom kombinasjon og enkeltlegemiddel (95 % KI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=én gang daglig, QW=én gang ukentlig, N=antall pasienter, KI=konfidensintervall.

^aJusterte minste kvadraters gjennomsnittsverdier (LS means) og forskjeller i behandlingsgruppene for endring fra basislinjeverdier ved uke 28, er utformet ved å bruke en sammensatt modell med repeterte målinger (MMRM), inkludert behandling, region, HbA1c ved basislinje (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %), uke, og interaksjoner ved behandling per uke som fastsatte faktorer og basislinjeverdi som en kovariant.

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

Alle p-verdier er justerte p-verdier for multiple sammenligninger.

Analysene ekskluderer målinger i etterkant ved tilleggsbehandling og i etterkant ved prematur seponering av legemidlene i studien.

Fastende plasmaglukose

Behandling med dapagliflozin 10 mg som monoterapi eller som tillegg til enten metformin, glimepirid, metformin og et sulfonylurea-derivat, sitagliptin (med eller uten metformin) eller insulin førte til statistisk signifikante reduksjoner i FPG (-1,90 til -1,20 mmol/l [-34,2 til -21,7 mg/dl]) sammenlignet med placebo (-0,33 til 0,21 mmol/l [-6,0 til 3,8 mg/dl]). Denne effekten ble observert ved uke 1 av behandlingen og ble opprettholdt i studier som ble forlenget ut uke 104.

Kombinasjonsbehandling med 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid resulterte i signifikant større reduksjoner i FPG ved uke 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), sammenlignet med -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) for dapagliflozin alene (p < 0,001) og -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) for eksenatid alene (p < 0,001).

I en dedikert studie hos pasienter med diabetes med eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m², viste behandling med dapagliflozin reduksjoner i FPG ved uke 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) sammenlignet med -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) for placebo (p = 0,001).

Postprandial glukose

Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillegg til glimepirid førte til statistisk signifikante reduksjoner av 2-timers postprandial glukose ved 24 uker som ble opprettholdt opptil uke 48.

Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillegg til sitagliptin (med eller uten metformin) førte til en reduksjon av 2-timers postprandial glukose ved 24 uker som ble opprettholdt opptil uke 48.

Kombinasjonsbehandling med 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid resulterte i signifikant større reduksjoner av 2-timers postprandial glukose ved uke 28 sammenlignet med hvert av legemidlene alene.

Kroppsvekt

Dapagliflozin 10 mg som tillegg til metformin, glimepirid, metformin og et sulfonylurea-derivat, sitagliptin (med eller uten metformin) eller insulin førte til statistisk signifikant reduksjon i kroppsvekt ved 24 uker (p < 0,0001, tabell 4 og 5). Disse effektene vedvarte i langtidsstudiene. Ved uke 48 var differansen for dapagliflozin som tillegg til sitagliptin (med eller uten metformin) sammenlignet med placebo på -2,22 kg. Ved uke 102 var forskjellene ved dapagliflozin som tillegg til metformin sammenlignet med placebo eller som tillegg til insulin sammenlignet med placebo på henholdsvis -2,14 og -2,88 kg.

Som en tilleggsbehandling til metformin i en aktivt kontrollert non-inferiority-studie, ga dapagliflozin en statistisk signifikant reduksjon i kroppsvekt sammenlignet med glipizid på -4,65 kg ved uke 52 (p < 0,0001, tabell 3), som vedvarte ved uke 104 og 208 (henholdsvis -5,06 kg og -4,38 kg).

Kombinasjon av 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid viste signifikant større vektreduksjoner sammenlignet med hvert av legemidlene alene (tabell 8).

I en 24-ukers studie av 182 personer med diabetes ble det ved måling med DXA (dual energy X-ray absorptiometry) for å vurdere kroppssammensetningen, vist at dapagliflozin 10 mg pluss metformin, sammenlignet med placebo pluss metformin, reduserte kroppsvekt ved å redusere kroppsfett, uten tap av magert vev eller væsketap. Behandling med Forxiga pluss metformin viste en tallmessig reduksjon i visceralt fettvev sammenlignet med placebo pluss metformin i en substudie med MRI (Magnetic Resonance Imaging).

Blodtrykk

I en prespesifisert samlet analyse av 13 placebokontrollerte studier førte behandling med dapagliflozin 10 mg til en endring i systolisk blodtrykk fra basislinjen på -3,7 mmHg og i diastolisk blodtrykk på -1,8 mmHg kontra -0,5 mmHg systolisk og -0,5 mmHg diastolisk blodtrykk for placebogruppen ved uke 24. Tilsvarende reduksjon ble observert inntil uke 104.

Kombinasjonsbehandling med 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid resulterte i en signifikant større reduksjon i systolisk blodtrykk ved uke 28 (-4,3 mmHg) sammenlignet med dapagliflozin alene (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) og depotformulering av eksenatid alene (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

I to 12-ukers, placebokontrollerte studier ble totalt 1062 pasienter med type 2 diabetes og hypertensjon som ikke var tilstrekkelig kontrollert (på tross av eksisterende stabil behandling med en ACE-I eller ARB i én studie og en ACE-I eller ARB pluss en antihypertensiv tilleggsbehandling i en annen studie) behandlet med dapagliflozin 10 mg eller placebo. Ved uke 12 i begge studier, ga dapagliflozin 10 mg pluss vanlig antidiabetesbehandling forbedring i HbA1c og reduserte gjennomsnittlig placebokorrigert systolisk blodtrykk med henholdsvis 3,1 og 4,3 mmHg.

I en dedikert studie hos pasienter med diabetes med $eGFR \geq 45$ til < 60 ml/min/1,73 m², viste behandling med dapagliflozin reduksjoner i systolisk blodtrykk i sittende posisjon ved uke 24: -4,8 mmHg sammenlignet med -1,7 mmHg for placebo ($p < 0,05$).

Kardiovaskulær sikkerhet

Det ble utført en meta-analyse av kardiovaskulære hendelser i det kliniske programmet. I det kliniske programmet hadde 34,4 % av personene tidligere hatt kardiovaskulær sykdom (unntatt hypertensjon) ved basislinjen og 67,9 % hadde hatt hypertensjon. Kardiovaskulære episoder ble bedømt av en uavhengig vurderingskomité. Det primære endepunktet var tiden til første hendelse for ett av de følgende resultatene: kardiovaskulær død, slag, myokardinfarkt (MI) eller sykehusopphold på grunn av ustabil angina. Primære episoder inntraff med en rate på 1,62 % per pasientår hos personer behandlet med dapagliflozin og 2,06 % hos komparator-behandlede personer per pasientår. Hazard ratio ved sammenligning av dapagliflozin med komparator var 0,79 (95 % konfidensintervall [KI]: 0,58, 1,07), noe som indikerte at i denne analysen er Forxiga ikke assosiert med en økning i kardiovaskulær risiko hos pasienter med type 2 diabetes mellitus. Kardiovaskulær død, MI og slag var observert med en hazard ratio på 0,77 (95 % KI: 0,54, 1,10).

Nedsatt nyrefunksjon

Moderat nedsatt nyrefunksjon CKD 3A ($eGFR \geq 45$ til < 60 ml/min / 1,73 m²)

Effekten av dapagliflozin ble evaluert i en dedikert studie hos pasienter med diabetes med $eGFR \geq 45$ til < 60 ml/min/1,73 m² som hadde utilstrekkelig glykemisk kontroll ved standardbehandling. Behandling med dapagliflozin resulterte i reduksjoner av HbA1c og kroppsvekt sammenlignet med placebo (tabell 9).

Tabell 9. Resultater ved uke 24 av en placebokontrollert studie med dapagliflozin hos pasienter med diabetes med eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Baseline (gjennomsnitt)	8,35	8,03
Endring fra baseline ^b	-0,37	-0,03
Forskjell fra placebo ^b (95 % KI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Kroppsvekt (kg)		
Baseline (gjennomsnitt)	92,51	88,30
Prosentvis endring fra baseline ^c	-3,42	-2,02
Forskjell i prosentvis endring fra placebo ^c (95 % KI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformin eller metforminhydroklorid var en del av standardbehandling hos henholdsvis 69,4 % og 64,0 % av pasientene for gruppene med dapagliflozin og placebo.

^b Minste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdien.

^c Utledet fra minste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdien.

* $p < 0,001$

Pasienter med basislinje HbA1c > 9 %

I en prespesifisert analyse av personer med basislinje HbA1c $\geq 9,0$ % resulterte behandling med dapagliflozin 10 mg som monoterapi i en statistisk signifikant reduksjon i HbA1c ved uke 24 (justert gjennomsnittlig forandring fra basislinjen: -2,04 % og 0,19 % for hhv. dapagliflozin 10 mg og placebo) og som tillegg til metformin (justert gjennomsnittlig forandring fra basislinjen: -1,32 % og -0,53 % for hhv. dapagliflozin og placebo).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med dapagliflozin i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av type 2 diabetes (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Dapagliflozin ble absorbert raskt og effektivt etter oral administrasjon. Maksimal konsentrasjon av dapagliflozin i plasma (C_{maks}) ble normalt oppnådd innen 2 timer etter administrasjon i fastende tilstand. Ved steady state var geometriske middelerverdier for C_{maks} og AUC_{τ} for dapagliflozin etter daglige doser av dapagliflozin på 10 mg, henholdsvis 158 ng/ml og 628 ng t/ml. Den absolutte orale biotilgjengeligheten av dapagliflozin etter administrasjon av en dose på 10 mg er 78 %.

Administrasjon med et måltid med høyt fettinnhold reduserte C_{maks} for dapagliflozin med opptil 50 % og forlenget T_{maks} med ca. 1 time, men endret ikke AUC sammenlignet med fastende tilstand. Disse endringene anses ikke som klinisk relevante. Forxiga kan derfor tas sammen med eller uten mat.

Distribusjon

Dapagliflozin er ca. 91 % proteinbundet. Proteinbindingen ble ikke endret ved ulike sykdomstilstander (f.eks. nedsatt nyre- eller leverfunksjon). Ved steady state var gjennomsnittlig distribusjonsvolum 118 liter.

Biotransformasjon

Dapagliflozin metaboliseres i stor grad, primært til dapagliflozin-3-O-glukuronid, som er en inaktiv metabolitt. Dapagliflozin-3-O-glukuronid eller andre metabolitter bidro ikke til de glukosesenkende effektene. Dannelsen av dapagliflozin-3-O-glukuronid medieres av UGT1A9, et enzym som finnes i leveren og nyrene, og CYP-mediert metabolisme bidrar i mindre grad hos mennesker.

Eliminasjon

Den gjennomsnittlige terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for dapagliflozin i plasma var 12,9 timer etter én enkelt oral dose av dapagliflozin 10 mg til friske personer. Gjennomsnittlig total systemisk clearance for dapagliflozin administrert intravenøst var 207 ml/min. Dapagliflozin og relaterte metabolitter elimineres primært via urinutskillelse med mindre enn 2 % som uendret dapagliflozin. Etter administrasjon av 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin ble 96 % gjenfunnet, 75 % i urin og 21 % i avføring. I avføring ble ca. 15 % av dosen skilt ut som uendret legemiddel.

Linearitet

Dapagliflozineksponeringen økte proporsjonalt med den trinnvise økningen i dapagliflozindose i området 0,1 til 500 mg, og de farmakokinetiske egenskapene endret seg ikke over tid ved gjentatt daglig dosering i opptil 24 uker.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ved steady-state (20 mg dapagliflozin én gang per dag i 7 dager) hadde personer med diabetes mellitus type 2 og lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (fastslått gjennom plasma-clearance av ioheksol) henholdsvis 32 %, 60 % og 87 % høyere gjennomsnittlig systemisk eksponering for dapagliflozin enn personer med diabetes mellitus type 2 og normal nyrefunksjon. Steady-state 24-timers urinutskillelse av glukose var i høy grad avhengig av nyrefunksjon, og hos personer med diabetes mellitus ble det skilt ut 85, 52, 18 og 11 g glukose/dag ved henholdsvis normal nyrefunksjon lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Virkningen av hemodialyse på dapagliflozineksponering er ikke kjent.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse A og B) var gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for dapagliflozin opptil 12 % og 36 % høyere enn hos friske, matchede kontrollpersoner. Disse forskjellene ble ikke ansett som klinisk relevante. Hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) var gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for dapagliflozin 40 % og 67 % høyere enn hos friske kontrollpersoner.

Eldre (≥ 65 år)

Det er ingen klinisk relevant økning i eksponering basert på alder alene hos personer opptil 70 år. Det kan imidlertid forventes en økt eksponering som følge av aldersrelatert reduksjon av nyrefunksjonen. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å trekke konklusjoner vedrørende eksponering hos pasienter > 70 år.

Pediatrik populasjon

De farmakokinetiske egenskapene i den pediatrike populasjonen er ikke undersøkt.

Kjønn

Gjennomsnittlig dapagliflozin-AUC_{ss} hos kvinner ble anslått til å være ca. 22 % høyere enn hos menn.

Rase

Det var ingen klinisk relevante forskjeller i systemisk eksponering hos hvite, mørkhudede og asiatiske mennesker.

Kroppsvekt

Dapagliflozineksponering ble funnet å avta med økt vekt. Derfor kan pasienter med lav vekt få litt økt eksponering, og pasienter med høy vekt kan få litt redusert eksponering. Forskjellene i eksponering ble imidlertid ikke ansett som klinisk relevante.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og fertilitet. Dapagliflozin induserte ikke tumorer hos verken mus eller rotter ved noen av dosene vurdert i to-årige

karsinogenitetsstudier.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Direkte administrasjon av dapagliflozin til avvente rotteunger og indirekte eksponering i en sen fase av drektheten (tidsperioden som tilsvarer andre og tredje trimester når det gjelder modning av humane nyrer) og under diegiving assosieres begge med økt forekomst og/eller alvorlighetsgrad av dilatasjon av nyrebekken og nyretubuli hos avkom.

Da det ble gitt dapagliflozin direkte til rotteunger fra postnatal dag 21 til postnatal dag 90 i en studie av juvenil toksisitet, ble det rapportert dilatasjon av nyrebekken og nyretubuli ved alle dosenivåer. Eksponeringen hos rotteunger ved den laveste dosen som ble testet, var ≥ 15 ganger den maksimale anbefalte humane dosen. Disse funnene ble assosiert med doserelaterte økninger i nyrevekt og makroskopisk nyreforstørrelse observert ved alle doser. Dilatasjonene av nyrebekken og nyretubuli som ble observert hos unge dyr ble ikke reversert fullstendig i løpet av restitusjonsperioden på ca. 1 måned.

I en separat studie av pre- og postnatal utvikling ble rottemødre dosert fra gestasjonsdag 6 til og med postnatal dag 21, og ungene ble indirekte eksponert *in utero* og gjennom amming. (Det ble utført en satellittstudie for å evaluere dapagliflozineksponering i melk og hos unger.) Det ble observert økt forekomst eller høyere alvorlighetsgrad av nyrebekkendilatasjon hos voksent avkom av behandlede mødre, men bare ved den høyeste dosen som ble testet (de assosierte dapagliflozineksponeringene hos mødre og unger var henholdsvis 1415 og 137 ganger de humane verdiene ved den maksimale anbefalte humane dosen). Ytterligere utviklingstoksisitet var begrenset til doserelaterte reduksjoner i ungenes kroppsvekt og ble bare observert ved doser ≥ 15 mg/kg/dag (assosiert med eksponeringer hos unger som er ≥ 29 ganger de humane verdiene ved den maksimale anbefalte humane dosen). Maternal toksisitet viste seg bare ved den høyeste dosen som ble testet, og var begrenset til forbigående reduksjoner i kroppsvekt og matinntak ved dosering. Nivået for ingen observerte bivirkninger (NOAEL) for utviklingstoksisitet, ved den laveste dosen som ble testet, assosieres med en maternell systemisk eksponering som er ca. 19 ganger den humane verdien ved den maksimale anbefalte humane dosen.

I ytterligere studier av embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner ble det administrert dapagliflozin i intervaller som sammenfaller med de viktigste periodene for organogenese hos hver art. Det ble ikke funnet verken maternal toksisitet eller utviklingstoksisitet hos kaniner ved noen av dosene som ble testet. Den høyeste dosen som ble testet, assosieres med en systemisk eksponering på ca. 1191 ganger den maksimale anbefalte humane dosen. Hos rotter var dapagliflozin verken embryoletalt eller teratogent ved eksponeringer opptil 1441 ganger den maksimale anbefalte humane dosen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460i)

Laktose

Krysspovidon (E1202)

Silisiumdioksid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350

Talkum (E553b)

Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Alu/alu-blisterpakning

Pakningsstørrelser på 14, 28 og 98 filmdrasjerte tablettar i ikke-perforerte kalenderblisterpakninger

Pakningsstørrelser på 30 x 1 og 90 x 1 filmdrasjerte tablettar i perforerte blisterpakninger med enhetsdoser

Alle pakningsstørrelser vil ikke nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/795/006 14 filmdrasjerte tablettar

EU/1/12/795/007 28 filmdrasjerte tablettar

EU/1/12/795/008 98 filmdrasjerte tablettar

EU/1/12/795/009 30 x 1 (endose) filmdrasjerte tablettar

EU/1/12/795/010 90 x 1 (endose) filmdrasjerte tablettar

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. november 2012

Dato for siste fornyelse: 28. august 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Forxiga 5 mg tabletter

Diabetes type 1: Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).
Diabetes type 2: Legemiddel underlagt reseptplikt.

Forxiga 10 mg tabletter

Diabetes type 2: Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lansering av den nye indikasjonen for voksne av dapagliflozin til behandling av utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 1 som tillegg til insulin hos pasienter med BMI ≥ 27 kg/m² når insulin alene ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for optimal insulinbehandling, må innehaver av markedsføringstillatelsen i hvert medlemsland bli enig med nasjonale myndigheter om innhold og format av opplæringsmaterialet, inkludert kommunikasjonsmedia, distribusjonsmodaliteter og andre aspekter av programmet.

Opplæringsmaterialet har som mål å gi veiledning om hvordan risikoen for diabetisk ketoacidose (DKA) hos pasienter med diabetes type 1 kan håndteres.

- Det er innehaver av markedsføringstillatelsens sin plikt til å forsikre at alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner, i hvert medlemsland, som forskriver, utleverer eller bruker dapagliflozin til behandling av diabetes type 1 har tilgang til følgende: Veileder for helsepersonell, inkludert en sjekklister for forskriver
- Veileder for pasient/omsorgsperson
- Pasientkort

Veilederen for helsepersonell, inkluderer sjekklister for forskriver, skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Dapagliflozin er ikke en erstatning for insulin (og endrer ikke følsomheten for insulin).
- Risikoen for DKA er økt ved behandling med dapagliflozin.
- Ved behandling med dapagliflozin vil ikke glukosenivået gjenspeile insulinbehovet tilstrekkelig, og DKA kan forekomme hos pasienter som behandles med dapagliflozin selv om blodglukosenivået er under 14 mmol/l (250 mg/dl). Glukoseovervåkning må derfor suppleres av ketonovervåkning.
- Pasienter med euglykemisk DKA kan ha behov for glukose i tillegg til standardbehandling av DKA, og dapagliflozin skal seponeres dersom DKA forekommer.
- Veiledning til forskriver for å vurdere om pasienten er egnet for forskrivning av dapagliflozin, f.eks. pasientutvelgingskriterier, inkludert etterlevelse av insulinbehandling og insulingrenseverdier, pasientens beta-hydroksybutyrat (BHB) $< 0,6$ mmol/l eller urinketoner $< 1+$, BMI ≥ 27 kg/m², fravær av risikofaktorer for DKA.
- Veiledning til forskriver for å vurdere om pasienten er forberedt på og klar til å utføre selvtesting av ketoner før og under behandling.
- Oppsummering av anbefalingene til pasienter, spesielt vedrørende måling av ketoner i blodet og håndtering av dager med sykdom.
- For brukere av pumpe: Begrens forskrivning av dapagliflozin til pasienter med erfaring innen bruk av pumpe, vanlige feilsøkningsstrategier når insulintilførselen via pumpen blir avbrutt ved funksjonsfeil på pumpen.
- Gi pasienten råd om, og evaluer etterlevelsen av, ketonovervåkning mens ketonnivået ved baseline fastslås 1 til 2 uker før behandlingsstart, og sikre at pasienten:
 - Har fått opplæring/trening i ketonmåling og hvordan man tolker/hva man skal gjøre med testresultatet
 - Er villig til/klarer å utføre ketonmåling som forskrevet
 - Er tilstrekkelig informert om hvordan dager med sykdom håndteres
- Sikre at pasienten står på optimal insulinbehandling før oppstart av behandling med dapagliflozin.
- Behandling med dapagliflozin skal midlertidig avbrytes før kirurgiske prosedyrer eller ved sykehusinnleggelse for akutt alvorlig sykdom.
- Dersom tillegg av dapagliflozin fører til en markant reduksjon av insulinbehovet, skal seponering av dapagliflozin vurderes for å unngå høy risiko for DKA.

Veilederen for pasienter/omsorgspersoner skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Dapagliflozin er ikke en erstatning for insulin.
- DKA kan forekomme hos pasienter som behandles med dapagliflozin selv om blodglukosenivået er under 14 mmol/l (250 mg/dl), dvs. en forklaring av konseptet euglykemisk DKA.
- Tegn/symptomer på DKA – dersom det ikke behandles adekvat, kan DKA være alvorlig og fatalt.
- Hvordan man måler ketoner, hvordan man tolker resultatene og hva man skal gjøre ved hyperketonemi/DKA (kontakt helsepersonell umiddelbart dersom BHB > 0,6 mmol/l med symptomer eller dersom BHB > 1,5 mmol/l med eller uten symptomer).
- Reduksjon av insulindosen under behandling skal kun gjøres ved behov for å forebygge hypoglykemi, og skal utføres med forsiktighet for å unngå ketose og DKA.
- Ikke begynn med kalori restriksjon eller karbohydratrestriksjon under behandling.

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Pasientkortet skal vises til alt helsepersonell man har kontakt med.
- DKA kan forekomme hos pasienter som behandles med dapagliflozin selv om blodglukosenivået er under 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Tegn/symptomer på DKA
- Pasienter med euglykemisk DKA skal få glukose, insulin og væsker mot DKA. Dapagliflozin skal seponeres.
- Dapagliflozin skal midlertidig avbrytes før kirurgiske prosedyrer eller sykehusinnleggelse for akutt alvorlig sykdom.
- Kontaktinformasjon til forskriver av dapagliflozin og pasientens navn.

Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – ikke intervensjonsstudier: For å estimere forekomsten av DKA hos brukere av dapagliflozin med T1DM etter implementering av risikominimeringsaktiviteter i Europa, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultater fra en observasjonell kohortstudie ved å bruke eksisterende datakilder i de europeiske landene hvor dapagliflozin lanseres mot T1DM.	31.12.2026

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG 5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Forxiga 5 mg filmdrasjerte tabletter
dapagliflozin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 x 1 filmdrasjerte tabletter
90 x 1 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

forxiga 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG 10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Forxiga 10 mg filmdrasjerte tabletter
dapagliflozin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 10 mg dapagliflozin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 x 1 filmdrasjerte tabletter
90 x 1 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/795/006 14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/12/795/007 28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/12/795/008 98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/12/795/009 30 x 1 (endose) filmdrasjerte tabletter
EU/1/12/795/010 90 x 1 (endose) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

forxiga 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

PERFORERTE BLISTERPAKNINGER MED ENHETSDOSE 5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Forxiga 5 mg tablett
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

PERFORERTE BLISTERPAKNINGER MED ENHETSDOSE 10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Forxiga 10 mg tabletter
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

IKKE-PERFORERTE KALENDERBLISTERPAKNINGER 5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Forxiga 5 mg tabletter
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

IKKE-PERFORERTE KALENDERBLISTERPAKNINGER 10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Forxiga 10 mg tabletter
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Forxiga 5 mg filmdrasjerte tabletter dapagliflozin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Forxiga er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Forxiga
3. Hvordan du bruker Forxiga
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Forxiga
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Forxiga er og hva det brukes mot

Hva Forxiga er

Forxiga inneholder virkestoffet dapagliflozin. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles ”orale antidiabetiske legemidler”.

- Dette er legemidler som tas gjennom munnen mot diabetes.
- De virker slik at de senker mengden sukker (glukose) i blodet.

Forxiga brukes hos voksne pasienter (18 år og eldre).

Hva Forxiga brukes mot

Forxiga brukes mot to typer diabetes som kalles:

- diabetes type 1 – når kroppen nesten ikke produserer insulin. Forxiga skal bare brukes hos pasienter med diabetes type 1 med overvekt eller fedme.
- diabetes type 2 – når kroppen ikke produserer nok insulin eller ikke er i stand til å bruke insulinet den produserer på en riktig måte.

Ved begge typene diabetes medfører dette et høyt blodsukkernivå. Forxiga virker ved å fjerne overskuddssukker fra kroppen via urinen.

Forxiga og andre legemidler mot diabetes

Diabetes type 1:

- Forxiga brukes hvis din diabetes type 1 ikke kan kontrolleres med insulin alene.
- Forxiga brukes sammen med insulin.

Diabetes type 2:

- Forxiga brukes hvis din diabetes type 2 ikke kan kontrolleres med diett og fysisk aktivitet.
- Legen kan be deg ta Forxiga:
 - alene – hvis du ikke tolererer metformin.
 - sammen med andre legemidler for å behandle diabetes.

Det er viktig at du fortsetter å følge rådene om diett og fysisk aktivitet fra legen, apoteket eller sykepleieren.

2. Hva du må vite før du bruker Forxiga

Bruk ikke Forxiga:

- dersom du er allergisk overfor dapagliflozin eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Kontakt umiddelbart lege eller nærmeste sykehus:

- Dersom du opplever kvalme eller oppkast, magesmerter, overdreven tørste, rask og dyp pust, forvirring, uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue), søtlig lukt fra pusten, en søt eller metallisk smak i munnen eller en unormal lukt fra urinen eller svetten din, eller raskt vekttap.
- Symptomene ovenfor kan være tegn på diabetisk ketoacidose – en alvorlig og til tider livstruende tilstand du kan få ved diabetes på grunn av forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet ditt, noe som påvises i tester.
- Risikoen for å utvikle diabetisk ketoacidose kan være forhøyet ved langvarig faste, høyt alkoholforbruk, dehydrering, brå reduksjon i insulindosen eller økt insulinbehov på grunn av større operasjoner eller alvorlig sykdom.
- Når du behandles med Forxiga, kan du få diabetisk ketoacidose selv om blodsukkeret ditt er normalt.
- Risikoen for å få diabetisk ketoacidose er forskjellig for de to typene diabetes:
 - ved diabetes type 2 er det sjeldent.
 - ved diabetes type 1 er risikoen høyere – dette skyldes at kroppen din nesten ikke produserer insulin, og diabetisk ketoacidose kan oppstå ved plutselige reduksjoner av insulindosen (som ved glemte injeksjoner med insulin eller problemer med insulinpennen eller -pumpen).

Dersom du har diabetes type 1:

- Rådfør deg med legen om risikoen for diabetisk ketoacidose før du begynner å ta Forxiga.
- Legen vil fortelle deg når du kan ha behov for å måle ketoner i blodet eller i urinen, og hva du må gjøre hvis ketonnivået er forhøyet:
 - Ved ketonnivå i blodet fra 0,6 til 1,5 mmol/l (eller urinketonmåling +) kan du ha behov for å ta ekstra insulin, drikke vann og hvis blodsukkeret er normalt eller lavt, kan du ha behov for å spise karbohydrater. Mål ketonnivået på nytt etter 2 timer. Oppsøk umiddelbart medisinsk hjelp og slutt å ta Forxiga dersom nivået vedvarer og det oppstår symptomer.
 - Ved ketonnivå i blodet over 1,5 mmol/l til 3,0 mmol/l (eller urinketonmåling ++) kan du holde på å utvikle diabetisk ketoacidose. Oppsøk umiddelbart medisinsk hjelp, og slutt å ta dapagliflozin. Du kan ha behov for å ta ekstra insulin, drikke vann og hvis blodsukkeret er normalt eller lavt, kan du ha behov for å spise karbohydrater. Mål ketonnivået på nytt etter 2 timer.
 - Ved ketonnivå i blodet over 3,0 mmol/l (eller urinketonmåling +++) har du sannsynligvis diabetisk ketoacidose. Dra umiddelbart til legevakt/akuttmottak, og slutt å ta Forxiga. Du kan ha behov for å ta ekstra insulin, drikke vann og hvis blodsukkeret er normalt eller lavt, kan du ha behov for å spise karbohydrater.

Dersom du tror du har diabetisk ketoacidose, kontakt umiddelbart lege eller nærmeste sykehus. Ikke ta dette legemidlet.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Forxiga:

- dersom du har et nyreproblem – legen vil kanskje foreskrive et annet legemiddel.
- dersom du har et leverproblem – legen din vil starte opp med å gi deg en lavere dose.
- dersom du tidligere har hatt alvorlig hjertesykdom eller slag.
- dersom du tar blodtrykkreduserende legemidler (antihypertensiva) og tidligere har hatt lavt blodtrykk (hypotensjon). Mer informasjon finner du nedenfor under "Andre legemidler og Forxiga".
- dersom du har svært høyt nivå av sukker i blodet ditt som kan gjøre deg dehydrert (du mister for

mye kroppsvæske). Mulige tegn på dehydrering er listet opp øverst i pkt. 4. Informer legen din før du begynner å ta Forxiga dersom du har noen av disse tegnene.

- dersom du har eller utvikler kvalme, oppkast eller feber, eller dersom du ikke er i stand til å spise eller drikke. Disse tilstandene kan medføre dehydrering. Legen din kan fortelle deg at du må stoppe å ta Forxiga inntil du blir bra igjen for å unngå dehydrering.
- dersom du ofte får infeksjoner i urinveiene.
- dersom du er 75 år eller eldre, skal du ikke begynne å ta Forxiga.
- dersom du tar et annet legemiddel som inneholder "pioglitazon" mot diabetes, skal du ikke begynne å ta Forxiga.
- dersom du har en økning i antall røde blodceller i blodet, påvises i blodtester.

Som for alle pasienter med diabetes er det viktig at du sjekker føttene dine regelmessig og følger alle andre råd du får av helsepersonell om fotpleie.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Forxiga, hvis noe av det ovennevnte gjelder for deg, eller hvis du er usikker.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får en kombinasjon av symptomer på smerte, ømhet, rødhet, eller hevelse i underlivet eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen, sammen med feber eller generell sykdomsfølelse. Disse symptomene kan være et tegn på en veldig sjelden, men alvorlig eller til og med livstruende infeksjon som kalles nekrotiserende fasciitt i perineum eller Fourniers gangren som ødelegger vevet under huden og må behandles umiddelbart.

Nyrefunksjonen

Nyrene dine bør kontrolleres før du begynner og mens du tar dette legemidlet.

Uringlukose

På grunn av hvordan Forxiga virker, vil urinen din teste positivt på sukker mens du tar dette legemidlet.

Barn og ungdom

Forxiga anbefales ikke for barn og ungdom under 18 år fordi bruk hos disse pasientene ikke er undersøkt.

Andre legemidler og Forxiga

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rådfør deg spesielt med lege:

- dersom du tar et vandrivende legemiddel (et diuretikum). Legen vil kanskje be deg om å slutte å ta Forxiga. Mulige tegn på at du mister for mye kroppsvæske, er listet opp øverst i pkt. 4.
- dersom du har diabetes type 2 og bruker andre legemidler som senker mengden sukker i blodet, som insulin eller et sulfonylurea-legemiddel. Legen vil kanskje redusere doseringen av de andre legemidlene for å hindre at du får for lavt blodsukkernivå (hypoglykemi).

Dersom du bruker Forxiga mot diabetes type 1, er det viktig at du fortsetter å bruke insulin.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Behandling med Forxiga bør stoppes dersom graviditet oppdages da det ikke er anbefalt under andre og tredje trimester (de siste 6 måneder) av graviditeten. Rådfør deg med lege om den beste måten å kontrollere blodsukkeret på mens du er gravid.

Du bør ikke bruke Forxiga dersom du ammer. Det er ikke kjent hvorvidt dette legemidlet går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Forxiga har ingen eller neglisjerbar effekt på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

Dersom du tar dette legemidlet sammen med andre legemidler som kalles sulfonylurea-derivater, eller med insulin, kan det medføre for lavt blodsukkernivå (hypoglykemi) som kan gi symptomer som skjelvinger, svette og synsforandringer. Dette kan ha en effekt på din evne til å kjøre eller bruke maskiner.

Ikke kjør eller bruk noen former for verktøy eller maskiner dersom du føler deg svimmel når du tar Forxiga.

Forxiga inneholder laktose

Forxiga inneholder laktose (melkesukker). Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet, hvis legen har fortalt at du har en intoleranse for enkelte sukkerarter.

3. Hvordan du bruker Forxiga

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du er usikker.

Anbefalt dose

Dersom du bruker Forxiga mot diabetes type 2:

- Den anbefalte dosen er én 10 mg tablett per dag.
- Legen vil kanskje sette deg på en 5 mg dose til å begynne med hvis du har et leverproblem.
- Legen din vil forskrive styrken som er riktig for deg.

Dersom du bruker Forxiga mot diabetes type 1:

- Den anbefalte dosen er én 5 mg tablett per dag.

Hvordan du tar dette legemidlet

- Svelg tablettene hel med et halvt glass vann.
- Du kan ta tablettene med eller uten mat.
- Du kan ta tablettene når som helst på dagen. Prøv imidlertid å ta den til omtrent samme tid hver dag. Det vil hjelpe deg med å huske å ta den.

Legen din vil kanskje foreskrive Forxiga sammen med andre legemidler for å senke mengden sukker i blodet ditt. Husk å ta disse andre legemidlene som legen din har foreskrevet. Det vil gi de beste resultatene for helsen din.

Diett og fysisk aktivitet kan hjelpe kroppen med å bruke blodsukkeret bedre. Det er viktig å bli værende på dietten og treningsprogrammet legen din har anbefalt mens du bruker Forxiga.

Dersom du tar for mye av Forxiga

Dersom du tar flere Forxiga-tabletter enn det legen har foreskrevet, må du kontakte lege eller dra til legevakten umiddelbart. Ta med deg legemiddelpakningen.

Dersom du har glemt å ta Forxiga

Hva du skal gjøre dersom du glemmer en tablett, avhenger av hvor lenge det er til din neste dose.

- Hvis det er 12 timer eller mer til neste dose: Ta en Forxiga-dose så fort du husker det. Ta deretter neste dose til vanlig tid.
- Hvis det er mindre enn 12 timer til neste dose: Hopp over dosen du glemte. Ta deretter neste dose til vanlig tid.
- Du må ikke ta en dobbelt dose Forxiga som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Forxiga

Ikke slutt å ta Forxiga uten å rådføre deg med lege først. Blodsukkeret ditt kan øke uten dette

legemidlet.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Forxiga og oppsøk en lege så raskt som mulig hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger:

- **mister for mye kroppsvæske** (dehydrering), er mindre vanlig (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer).

Dette er tegn på dehydrering:

- svært tørr eller klebrig munn, sterk tørst
- svært søvnig eller trett
- lite eller ingen urinering
- rask hjerterytme.

- **infeksjon i urinveiene**, er vanlig (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer).

Dette er tegn på alvorlig infeksjon i urinveiene:

- feber og/eller kuldegysninger
- svie ved urinering
- smerter i ryggen eller siden.

Hvis du ser blod i urinen, noe som er mindre vanlig, må du kontakte legen din umiddelbart.

Oppsøk lege eller nærmeste sykehus umiddelbart hvis du får noen av disse bivirkningene:

- **diabetisk ketoacidose** – dette er vanlig hos pasienter med diabetes type 1 (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) og sjelden hos pasienter med diabetes type 2 (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).

Dette er tegn på diabetisk ketoacidose (se også avsnitt 2 Advarsler og forsiktighetsregler):

- forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet
- kvalme eller oppkast
- magesmerter
- overdreven tørste
- rask og dyp pust
- forvirring
- uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue)
- søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten.
- rask vekttap

Dette kan oppstå uavhengig av blodsukkernivået. Legen kan bestemme seg for å midlertidig eller permanent stoppe behandlingen din med Forxiga.

- nekrotiserende fasciitt av perineum eller Fourniers gangren. Dette er en alvorlig infeksjon i bløtvevet i kjønnsorganene, eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen.

Kontakt legen din så snart som mulig hvis du opplever noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 mennesker)

- lavt blodsukkernivå (hypoglykemi) – når dette legemidlet tas sammen med et sulfonylurea-derivat eller insulin

Dette er tegnene på lavt blodsukker:

- skjelving, svetting, kraftig engstelse, rask hjerterytme

- sultfølelse, hodepine, synsdringer
- humørsvingninger eller forvirring.

Legen din vil fortelle deg hva du skal gjøre ved lavt blodsukkernivå, og hva du skal gjøre hvis du opplever noen av tegnene ovenfor.

Andre bivirkninger ved bruk av Forxiga:

Vanlige

- underlivsinfeksjon (trøske) i penis eller vagina (symptomer kan inkludere irritasjon, kløe, uvanlig utflod eller lukt)
- ryggmerter
- større urinmengder eller hyppigere urinering enn vanlig
- endringer i kolesterol- eller fettmengden i blodet (vist i tester)
- økning av røde blodceller i blodet ditt (vist i tester)
- reduksjon i kreatininutskillelse via nyrene (vist i tester)
- svimmelhet
- utslett

Mindre vanlige

- tørste
- forstoppelse
- våkner om natten for å urinere
- munntørhet
- redusert vekt
- økning i kreatinin eller urea (vist i laboratorieblodtester)
- nedsatt nyrefunksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Forxiga

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen eller kartongen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av Forxiga

- Virkestoffet er dapagliflozin.
Hver Forxiga 5 mg filmdrasjert tablett inneholder dapagliflozin-propandiol-monohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin.
- Andre innholdsstoffer er:
 - tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose (E460i), laktose (se pkt. 2, Forxiga inneholder laktose), krysspovidon (E1202), silisiumdioksid (E551), magnesiumstearat (E470b).
 - filmdrasjering: polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), makrogol 3350, talkum (E553b),

gult jernoksid (E172).

Hvordan Forxiga ser ut og innholdet i pakningen

Forxiga 5 mg filmdrasjerte tabletter er gule og runde med diameter 0,7 cm. De har "5" på den ene siden og "1427" på den andre siden.

Forxiga 5 mg tabletter er tilgjengelige i blisterpakninger av aluminium i pakningsstørrelser på 14, 28 eller 98 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte kalenderblisterpakninger og 30 x 1 eller 90 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte blisterpakninger med enhetsdoser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i Norge.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Forxiga 10 mg filmdrasjerte tabletter dapagliflozin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Forxiga er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Forxiga
3. Hvordan du bruker Forxiga
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Forxiga
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Forxiga er og hva det brukes mot

Hva Forxiga er

Forxiga inneholder virkestoffet dapagliflozin. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles ”orale antidiabetiske legemidler”.

- Dette er legemidler som tas gjennom munnen mot diabetes.
- De virker slik at de senker mengden sukker (glukose) i blodet.

Forxiga brukes hos voksne pasienter (18 år og eldre).

Hva Forxiga brukes mot

Forxiga brukes mot den typen diabetes som kalles diabetes type 2 – når kroppen ikke produserer nok insulin eller ikke er i stand til å bruke insulinet den produserer på en riktig måte. Dette medfører et høyt blodsukkernivå. Forxiga virker ved å fjerne overskuddssukker fra kroppen via urinen.

Forxiga og andre legemidler mot diabetes

Forxiga brukes hvis din diabetes type 2 ikke kan kontrolleres med diett og fysisk aktivitet.

Legen kan be deg ta Forxiga:

- alene – hvis du ikke tolererer metformin.
- sammen med andre legemidler for å behandle diabetes.

Det er viktig at du fortsetter å følge rådene om diett og fysisk aktivitet fra legen, apoteket eller sykepleieren.

2. Hva du må vite før du bruker Forxiga

Bruk ikke Forxiga:

- dersom du er allergisk overfor dapagliflozin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Kontakt umiddelbart lege eller nærmeste sykehus:

- Dersom du opplever kvalme eller oppkast, magesmerter, overdreven tørste, rask og dyp pust, forvirring, uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue), søtlig lukt fra pusten, en søt eller metallisk smak i munnen eller en unormal lukt fra urinen eller svetten din, eller raskt vekttap.
- Symptomene ovenfor kan være tegn på diabetisk ketoacidose – en alvorlig og til tider livstruende tilstand du kan få ved diabetes på grunn av forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet ditt, noe som påvises i tester.
- Risikoen for å utvikle diabetisk ketoacidose kan være forhøyet ved langvarig faste, høyt alkoholforbruk, dehydrering, brå reduksjon i insulindosen eller økt insulinbehov på grunn av større operasjoner eller alvorlig sykdom.
- Når du behandles med Forxiga, kan du få diabetisk ketoacidose selv om blodsukkeret ditt er normalt.

Dersom du tror du har diabetisk ketoacidose, kontakt umiddelbart lege eller nærmeste sykehus. Ikke ta dette legemidlet.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Forxiga:

- dersom du har diabetes type 1 – den typen som vanligvis starter når du er ung, og kroppen din ikke produserer noe insulin.
- dersom du har et nyreproblem – legen vil kanskje foreskrive et annet legemiddel.
- dersom du har et leverproblem – legen din vil starte opp med å gi deg en lavere dose.
- dersom du tidligere har hatt alvorlig hjertesykdom eller slag.
- dersom du tar blodtrykkreduserende legemidler (antihypertensiva) og tidligere har hatt lavt blodtrykk (hypotensjon). Mer informasjon finner du nedenfor under "Andre legemidler og Forxiga".
- dersom du har svært høyt nivå av sukker i blodet ditt som kan gjøre deg dehydrert (du mister for mye kroppsvæske). Mulige tegn på dehydrering er listet opp øverst i pkt. 4. Informer legen din før du begynner å ta Forxiga dersom du har noen av disse tegnene.
- dersom du har eller utvikler kvalme, oppkast eller feber, eller dersom du ikke er i stand til å spise eller drikke. Disse tilstandene kan medføre dehydrering. Legen din kan fortelle deg at du må stoppe å ta Forxiga inntil du blir bra igjen for å unngå dehydrering.
- dersom du ofte får infeksjoner i urinveiene.
- dersom du er 75 år eller eldre, skal du ikke begynne å ta Forxiga.
- dersom du tar et annet legemiddel som inneholder "pioglitazon" mot diabetes, skal du ikke begynne å ta Forxiga.
- dersom du har en økning i antall røde blodceller i blodet, påvises i blodtester.

Som for alle pasienter med diabetes er det viktig at du sjekker føttene dine regelmessig og følger alle andre råd du får av helsepersonell om fotpleie.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Forxiga, hvis noe av det ovennevnte gjelder for deg, eller hvis du er usikker.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får en kombinasjon av symptomer på smerte, ømhet, rødhet, eller hevelse i underlivet eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen, sammen med feber eller generell sykdomsfølelse. Disse symptomene kan være et tegn på en veldig sjelden, men alvorlig eller til og med livstruende infeksjon som kalles nekrotiserende fasciitt i perineum eller Fourniers gangren som ødelegger vevet under huden og må behandles umiddelbart.

Nyrefunksjonen

Nyrene dine bør kontrolleres før du begynner og mens du tar dette legemidlet.

Uringlukose

På grunn av hvordan Forxiga virker, vil urinen din teste positivt på sukker mens du tar dette legemidlet.

Barn og ungdom

Forxiga anbefales ikke for barn og ungdom under 18 år fordi bruk hos disse pasientene ikke er undersøkt.

Andre legemidler og Forxiga

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rådfør deg spesielt med lege:

- dersom du tar et vandrivende legemiddel (et diuretikum). Legen vil kanskje be deg om å slutte å ta Forxiga. Mulige tegn på at du mister for mye kroppsvæske, er listet opp øverst i pkt. 4.
- dersom du har diabetes type 2 og bruker andre legemidler som senker mengden sukker i blodet, som insulin eller et sulfonylurea-legemiddel. Legen vil kanskje redusere doseringen av de andre legemidlene for å hindre at du får for lavt blodsukkernivå (hypoglykemi).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Behandling med Forxiga bør stoppes dersom graviditet oppdages da det ikke er anbefalt under andre og tredje trimester (de siste 6 måneder) av graviditeten. Rådfør deg med lege om den beste måten å kontrollere blodsukkeret på mens du er gravid.

Du bør ikke bruke Forxiga dersom du ammer. Det er ikke kjent hvorvidt dette legemidlet går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Forxiga har ingen eller neglisjerbar effekt på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

Dersom du tar dette legemidlet sammen med andre legemidler som kalles sulfonylurea-derivater, eller med insulin, kan det medføre for lavt blodsukkernivå (hypoglykemi) som kan gi symptomer som skjelvinger, svette og synsforandringer. Dette kan ha en effekt på din evne til å kjøre eller bruke maskiner.

Ikke kjør eller bruk noen former for verktøy eller maskiner dersom du føler deg svimmel når du tar Forxiga.

Forxiga inneholder laktose

Forxiga inneholder laktose (melkesukker). Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet, hvis legen har fortalt at du har en intoleranse for enkelte sukkerarter.

3. Hvordan du bruker Forxiga

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du er usikker.

Anbefalt dose

Dersom du bruker Forxiga mot diabetes type 2:

- Den anbefalte dosen er én 10 mg tablett per dag.
- Legen vil kanskje sette deg på en 5 mg dose til å begynne med hvis du har et leverproblem.
- Legen din vil forskrive styrken som er riktig for deg.

Hvordan du tar dette legemidlet

- Svelg tablettene hel med et halvt glass vann.
- Du kan ta tablettene med eller uten mat.
- Du kan ta tablettene når som helst på dagen. Prøv imidlertid å ta den til omtrent samme tid hver dag. Det vil hjelpe deg med å huske å ta den.

Legen din vil kanskje foreskrive Forxiga sammen med andre legemidler for å senke mengden sukker i blodet ditt. Husk å ta disse andre legemidlene som legen din har foreskrevet. Det vil gi de beste resultatene for helsen din.

Diett og fysisk aktivitet kan hjelpe kroppen med å bruke blodsukkeret bedre. Det er viktig å bli værende på dietten og treningsprogrammet legen din har anbefalt mens du bruker Forxiga.

Dersom du tar for mye av Forxiga

Dersom du tar flere Forxiga-tabletter enn det legen har foreskrevet, må du kontakte lege eller dra til legevakten umiddelbart. Ta med deg legemiddelpakningen.

Dersom du har glemt å ta Forxiga

Hva du skal gjøre dersom du glemmer en tablett, avhenger av hvor lenge det er til din neste dose.

- Hvis det er 12 timer eller mer til neste dose: Ta en Forxiga-dose så fort du husker det. Ta deretter neste dose til vanlig tid.
- Hvis det er mindre enn 12 timer til neste dose: Hopp over dosen du glemte. Ta deretter neste dose til vanlig tid.
- Du må ikke ta en dobbelt dose Forxiga som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Forxiga

Ikke slutt å ta Forxiga uten å rådføre deg med lege først. Blodsukkeret ditt kan øke uten dette legemidlet.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Forxiga og oppsøk en lege så raskt som mulig hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger:

- **mister for mye kroppsvæske** (dehydrering), er mindre vanlig (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer).

Dette er tegn på dehydrering:

- svært tørr eller klebrig munn, sterk tørst
- svært søvnig eller trett
- lite eller ingen urinering
- rask hjerterytme.

- **infeksjon i urinveiene**, er vanlig (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer).

Dette er tegn på alvorlig infeksjon i urinveiene:

- feber og/eller kuldegysninger
- svie ved urinering
- smerter i ryggen eller siden.

Hvis du ser blod i urinen, noe som er mindre vanlig, må du kontakte legen din umiddelbart.

Oppsøk lege eller nærmeste sykehus umiddelbart hvis du får noen av disse bivirkningene:

- **diabetisk ketoacidose** – dette er sjelden hos pasienter med diabetes type 2 (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).

Dette er tegn på diabetisk ketoacidose (se også avsnitt 2 Advarsler og forsiktighetsregler):

- forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet
- kvalme eller oppkast
- magesmerter
- overdreven tørste
- rask og dyp pust
- forvirring
- uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue)
- søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten.
- raskt vekttap

Dette kan oppstå uavhengig av blodsukkernivået. Legen kan bestemme seg for å midlertidig eller permanent stoppe behandlingen din med Forxiga.

- nekrotiserende fasciitt av perineum eller Fourniers gangren. Dette er en alvorlig infeksjon i bløtvevet i kjønnsorganene, eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen.

Kontakt legen din så snart som mulig hvis du opplever noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 mennesker)

- lavt blodsukkernivå (hypoglykemi) – når dette legemidlet tas sammen med et sulfonylurea-derivat eller insulin

Dette er tegnene på lavt blodsukker:

- skjelving, svetting, kraftig engstelse, rask hjerterytme
- sultfølelse, hodepine, synsdringer
- humørsvingninger eller forvirring.

Legen din vil fortelle deg hva du skal gjøre ved lavt blodsukkernivå, og hva du skal gjøre hvis du opplever noen av tegnene ovenfor.

Andre bivirkninger ved bruk av Forxiga:

Vanlige

- underlivsinfeksjon (trøske) i penis eller vagina (symptomer kan inkludere irritasjon, kløe, uvanlig utflod eller lukt)
- ryggmerter
- større urinmengder eller hyppigere urinering enn vanlig
- endringer i kolesterol- eller fettmengden i blodet (vist i tester)
- økning av røde blodceller i blodet ditt (vist i tester)
- reduksjon i kreatinutskillelse via nyrene (vist i tester)
- svimmelhet
- utslett

Mindre vanlige

- tørste
- forstoppelse
- våkner om natten for å urinere
- munntørrhet
- redusert vekt
- økning i kreatinin eller urea (vist i laboratorieblodtester)
- nedsatt nyrefunksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det**

nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Forxiga

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen eller kartongen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av Forxiga

- Virkestoffet er dapagliflozin.
Hver Forxiga 10 mg filmdrasjert tablett inneholder dapagliflozin-propandiol-monohydrat tilsvarende 10 mg dapagliflozin.
- Andre innholdsstoffer er:
 - tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose (E460i), laktose (se pkt. 2, Forxiga inneholder laktose), krysspovidon (E1202), silisiumdioksid (E551), magnesiumstearat (E470b).
 - filmdrasjering: polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), makrogol 3350, talkum (E553b), gult jernoksid (E172).

Hvordan Forxiga ser ut og innholdet i pakningen

Forxiga 10 mg filmdrasjerte tabletter er gule og diamantformede og er ca. 1,1 x 0,8 cm diagonalt. De har "10" på den ene siden og "1428" på den andre siden.

Forxiga 10 mg tabletter er tilgjengelige i blisterpakninger av aluminium i pakningsstørrelser på 14, 28 eller 98 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte kalenderblisterpakninger og 30 x 1 eller 90 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte blisterpakninger med enhetsdoser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i Norge.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>