

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 5 mg tablett innehåller 25 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Gula, bikonvexa, 0,7 cm i diameter, runda, filmdragerade tabletter med ”5” inpräglad på ena sidan och ”1427” inpräglad på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Diabetes mellitus typ 2

Forxiga är avsett för vuxna för behandling av otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som ett komplement till diet och motion

- som monoterapi när metformin inte anses lämplig på grund av intolerans.
- som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes mellitus typ 2.

För studieresultat vad gäller kombinationer med andra läkemedel, effekter på glykemisk kontroll och kardiovaskulära händelser, samt vilka populationer som har studerats, se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1.

Diabetes mellitus typ 1

Forxiga är avsett för vuxna för behandling av otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 1 som ett komplement till insulin hos patienter med BMI ≥ 27 kg/m², när enbart insulin inte ger tillräcklig glykemisk kontroll, trots optimal insulinbehandling.

Hjärtsvikt

Forxiga är avsett för vuxna för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Diabetes mellitus typ 2

Rekommenderad dos är 10 mg dapagliflozin en gång dagligen.

När dapagliflozin används i kombination med insulin eller en insulinsekretagog, såsom sulfonureid,

kan en lägre dos av insulin eller insulinsekretagog övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Diabetes mellitus typ 1

Behandling med Forxiga ska initieras och övervakas av specialister på typ 1-diabetes.

Rekommenderad dos är 5 mg en gång dagligen.

Dapagliflozin ska endast ges som ett komplement till insulin.

Före start av behandling med dapagliflozin

- Riskfaktorer för diabetesketoacidosis (DKA) ska utvärderas (se avsnitt 4.4).
- Det ska säkerställas att ketonnivåerna är normala. Om ketonerna är förhöjda (beta-hydroxibutyrat i blod högre än 0,6 mmol/l eller urinketoner ett plus (+)) ska behandling med dapagliflozin inte startas förrän ketonnivåerna är normala (se avsnitt 4.4).
- Det ska säkerställas att patienten klarar av att monitorera ketonnivåerna.
- Det rekommenderas att patienterna får uppmätt ett flertal ketonnivåer vid baslinjen under en till två veckor före start av behandling med dapagliflozin, och patienterna ska bekanta sig med hur deras beteende och omständigheter påverkar deras ketonnivåer.
- Patienterna ska informeras, vid ett särskilt utbildningstillfälle, om risken för DKA, hur man känner igen riskfaktorer för DKA, tecken och symtom, hur och när ketonnivåerna ska mätas och vad man ska göra vid förhöjda ketonnivåer (se avsnitt 4.4).
- Korrigering av volymförlust före start av behandling med dapagliflozin rekommenderas hos patienter med detta tillstånd (se avsnitt 4.4).

För att undvika hypoglykemi efter första dosen dapagliflozin, kan en 20 %-ig minskning av den första dosen måltidsinsulin (bolusdos) övervägas. Efterföljande bolusdoser ska justeras individuellt baserat på blodglukosresultat. Minskning av basinsulin rekommenderas inte vid start av behandling med dapagliflozin. Basinsulin ska därefter justeras baserat på blodglukosresultat. Vid behov bör minskningen av insulindosen ske försiktigt för att undvika ketos och DKA.

Monitorering av ketoner under behandling

Under den första och andra behandlingsveckan med dapagliflozin ska ketoner kontrolleras regelbundet. Därefter ska frekvensen av ketonkontrollerna individualiseras i enlighet med patientens livsstil och/eller riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

Patienterna ska informeras om vilka åtgärder som ska vidtas om ketonnivåerna är förhöjda. De rekommenderade åtgärderna är listade i tabell 1. Mätning av ketonnivåerna i blod föredras framför urin.

Tabell 1.

Kliniskt stadie	Blodketoner (beta-hydroxibutyrat)	Urinketoner	Åtgärder
Ketonemi	0,6-1,5 mmol/l	Spår eller lite +	Patienten kan behöva ta extra insulin och dricka vatten. Patienten ska mäta blodglukos och överväga att äta extra kolhydrater om glukosnivåerna är normala eller låga. Ketonnivåerna ska mätas igen efter två timmar. Patienten ska omedelbart söka medicinsk rådgivning och sluta

			ta dapagliflozin om nivåerna kvarstår och symtom uppstår.
Begynnande DKA	> 1,5-3,0 mmol/l	Medel ++	<p>Patienten ska omedelbart söka medicinsk rådgivning och sluta ta dapagliflozin.</p> <p>Patienten kan behöva ta extra insulin och dricka vatten. Patienten ska mäta blodglukos och överväga att äta extra kolhydrater om glukosnivåerna är normala eller låga.</p> <p>Ketonnivåerna ska mätas igen efter två timmar.</p>
Trolig DKA	> 3,0 mmol/l	Mycket till väldigt mycket +++ / ++++	<p>Patienten ska omedelbart åka till akutavdelningen och sluta ta dapagliflozin.</p> <p>Patienten kan behöva ta extra insulin och dricka vatten. Patienten ska mäta blodglukos och överväga att äta extra kolhydrater om glukosnivåerna är normala eller låga.</p>

Hjärtsvikt

Rekommenderad dos är 10 mg dapagliflozin en gång dagligen.

I DAPA-HF-studien administrerades dapagliflozin tillsammans med andra hjärtsviktsbehandlingar (se avsnitt 5.1)

Särskilda populationer

Behandling av diabetes mellitus hos patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom den glykemiska effekten är beroende av njurfunktionen bör Forxiga inte initieras för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med glomerulär filtrationshastighet [GFR] < 60 ml/min och ska avbrytas vid stadigvarande GFR under 45 ml/min (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

Ingen dosjustering krävs med hänsyn till njurfunktion.

Behandling av hjärtsvikt hos patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs med hänsyn till njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Det finns begränsad erfarenhet av dapagliflozin för behandling av hjärtsvikt hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas en startdos på 5 mg. Om den tolereras väl, kan dosen ökas till 10 mg om det är indicerat (se avsnitt 4.1 i produktresumén för 10 mg, 4.4 och 5.2).

Patienter med diabetes mellitus typ 1

Forxiga 10 mg rekommenderas inte för behandling av hjärtsvikt hos patienter med diabetes mellitus typ 1 (se avsnitt 4.4).

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering rekommenderas baserat på ålder.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för dapagliflozin för barn i åldern 0 till < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Forxiga kan tas oralt en gång dagligen när som helst under dagen med eller utan mat. Tabletterna ska sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion

Behandling av diabetes mellitus

Den glykemiska effekten av dapagliflozin är beroende av njurfunktionen och effekten är reducerad hos patienter som har måttligt nedsatt njurfunktion och saknas sannolikt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2). Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min) fick en större andel av de patienter som behandlats med dapagliflozin biverkningar i form av ökning av kreatinin, fosfor, parathormon (PTH) och hypotoni, jämfört med placebo.

För att förbättra glykemisk kontroll vid behandling av diabetes mellitus bör Forxiga inte initieras hos patienter med GFR < 60 ml/min och ska avbrytas vid stadigvarande GFR under 45 ml/min. Forxiga har inte studerats vid svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) eller vid terminal njursjukdom (ESRD).

Övervakning av njurfunktion rekommenderas enligt följande:

- innan behandling med dapagliflozin påbörjas och därefter minst en gång om året (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).
- innan behandling med samtidiga läkemedel påbörjas vilka kan reducera njurfunktionen och därefter regelbundet.
- vid njurfunktion med GFR < 60 ml/min, minst 2 till 4 gånger per år.

Behandling av hjärtsvikt

Det finns begränsad erfarenhet av dapagliflozin för behandling av hjärtsvikt hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min).

Hos patienter som behandlas med dapagliflozin för både hjärtsvikt och diabetes mellitus typ 2 bör ytterligare glukossänkande behandling övervägas om GFR sjunker stadigvarande under 45 ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier till patienter med nedsatt leverfunktion. Exponeringen för dapagliflozin ökar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Användning till patienter med risk för volymförlust och/eller hypotoni

På grund av sin verkningsmekanism ger dapagliflozin ökad diures vilket kan leda till den måttliga sänkning av blodtrycket som har observerats i kliniska studier (se avsnitt 5.1). Den kan vara mer uttalad hos patienter med mycket höga glukoskoncentrationer i blodet.

Försiktighet ska iakttas hos patienter för vilka ett blodtrycksfall inducerat av dapagliflozin kan utgöra en risk, såsom patienter som får blodtryckssänkande behandling med anamnes på hypotoni eller äldre patienter.

Vid tillstötande tillstånd som kan leda till volymförlust (t.ex. gastrointestinal sjukdom), rekommenderas noggrann övervakning av volymstatus (t.ex. kroppslig undersökning, blodtrycksmätningar, laborietester inklusive hematokrit och elektrolyter). Tillfälligt behandlingsavbrott av dapagliflozin rekommenderas för patienter som utvecklar dehydrering tills volymförlusten har korrigerats (se avsnitt 4.8).

Diabetesketoacidosis

Natriumglukosamtransportör 2 (SGLT2)-hämmare ska användas med försiktighet hos patienter med förhöjd risk för DKA. Patienter som kan ha förhöjd risk för DKA inkluderar patienter med låg betacellsfunktionsreserv (t.ex. patienter med typ 1-diabetes, patienter med typ 2-diabetes med låg C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos vuxna (LADA) eller patienter med pankreatit i anamnesen), patienter med tillstånd som leder till begränsat födointag eller svår dehydrering, patienter för vilka insulindoserna är reducerade samt patienter med ökat insulinbehov på grund av akut medicinsk sjukdom, kirurgi eller alkoholmissbruk.

Risken för diabetesketoacidosis måste beaktas vid icke-specifika symtom som illamående, kräkningar, anorexi, buksmärta, ökad törst, andningssvårigheter, förvirring, onormal trötthet eller sömnlighet. Patienterna bör utvärderas för ketoacidosis omedelbart om dessa symtom uppträder, oavsett blodglukosnivå.

Innan dapagliflozin sätts in, bör faktorer i patientens anamnes som kan predisponera för ketoacidosis beaktas.

Behandlingen ska avbrytas för patienter som är inlagda på sjukhus för större kirurgiska ingrepp eller akuta allvarliga medicinska tillstånd. Provtagning av ketoner rekommenderas för dessa patienter. Mätning av ketonnivåer i blodet istället för urinen är att föredra. Behandlingen med dapagliflozin kan starta på nytt när ketonvärdena är normala och patientens tillstånd har stabiliserats.

Diabetes mellitus typ 2

Sällsynta fall av DKA, inklusive livshotande och fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med SGLT2-hämmare, inklusive dapagliflozin. Vissa fall var atypiska med endast måttligt förhöjda blodglukosvärden, under 14 mmol/l (250 mg/dl).

Hos patienter där DKA misstänks eller är diagnosticerat ska behandlingen med dapagliflozin avbrytas omedelbart.

Förnyad start av behandling med SGLT2-hämmare för patienter med tidigare DKA under behandling med SGLT2-hämmare rekommenderas inte, om inte någon annan tydligt avgörande orsak identifierats och åtgärdats.

Diabetes mellitus typ 1

Dapagliflozin har inte studerats för behandling av hjärtsvikt hos patienter med diabetes mellitus typ 1. Behandling av dessa patienter med dapagliflozin 10 mg rekommenderas inte.

I diabetes mellitus typ 1-studier med dapagliflozin förekom fler DKA-händelser hos patienter med dapagliflozin jämfört med hos placebogruppen (se avsnitt 4.8).

Före behandlingsstart med dapagliflozin

Innan behandling påbörjas ska patienterna utvärderas med hänsyn till risk för DKA. Behandling med dapagliflozin ska inte påbörjas hos patienter som har en förhöjd risk för DKA, till exempel:

- Patienter med lågt insulinbehov.

- Patienter som inte har en optimal insulindos eller som nyligen har haft problem med följsamheten eller återkommande problem med insulindoseringen och som sannolikt inte kommer att upprätthålla en lämplig insulindosering.
- Patienter med ökat insulinbehov på grund av akut medicinsk sjukdom eller kirurgi.
- Patienter som insisterar på att upprätthålla kalori- eller kolhydratrestriktion eller ketogen diet eller som kroniskt underdoserar insulin (t.ex. för att förbli i ett lipolytiskt tillstånd).
- Patienter som nyligen har haft eller återkommande får DKA.
- Patienter med förhöjda ketonnivåer (beta-hydroxybutyrat högre än 0,6 mmol/l eller urinketoner ett plus (+)). Om ketonerna är förhöjda (beta-hydroxybutyrat i blod: 0,6 mmol/l eller högre) ska behandling med dapagliflozin inte påbörjas förrän ketonnivåerna är normala (se avsnitt 4.2).
- Patienter som inte klarar av eller inte vill monitorera ketonnivåerna.
- Patienter med överdriven alkoholkonsumtion eller som använder olagliga droger.

Patienter som använder en insulininfusionspump har förhöjd risk för DKA och ska vara väl förtrogna med användningen av pumpen, vanliga felsökningsstrategier då avbrott i insulinleveransen via pumpen sker (problem vid infusionsstället, tilltäppt slang, tom behållare etc.) samt kompletterande insulininjektioner med penna eller spruta enligt behov vid pumpfel. Patienter ska överväga att mäta ketonnivåerna tre till fyra timmar efter byte av pumpmaterial. Patienter som använder pump ska också kontrollera sina ketonnivåer vid alla misstänkta insulinavbrott, oavsett blodglukosnivån. Insulininjektion ska ges inom 2 timmar efter en oförklarligt hög blodglukos/ketonnivå och behandling med dapagliflozin ska avbrytas.

- Patienterna ska utbildas om risken för DKA och det ska betonas att DKA kan inträffa även då blodglukosnivåerna är under 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Patienterna ska informeras om hur man känner igen riskfaktorer som kan predisponera för ketos (inklusive svältketos) och DKA och hur man känner igen tecken och symtom på DKA.
- Dapagliflozin ska endast ges till patienter som klarar av att monitorera ketonnivåerna och är utbildade i när det är mest lämpligt att göra det.
- Dapagliflozin ska endast ges till patienter som har tillgång till utrustning för att kontrollera ketonnivåerna och omedelbar tillgång till en läkare om blod- eller urinketoner är förhöjda.
- Patienterna ska utbildas om vilka åtgärder som ska vidtas när ketos/DKA misstänks och när behandling med dapagliflozin ska avbrytas (se avsnitt 4.2).
- DKA ska behandlas med standardbehandling. Kompletterande kolhydrater kan behövas förutom hydrering och ytterligare snabbverkande insulin (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

Behandling med dapagliflozin ska omedelbart avbrytas hos patienter där DKA misstänks eller diagnostiseras.

Förnyad start av behandling med SGLT2-hämmare för patienter med tidigare DKA under behandling med SGLT2-hämmare rekommenderas inte, om inte någon annan tydligt avgörande orsak identifierats och åtgärdats.

Under behandling med dapagliflozin

- Insulinbehandlingen ska kontinuerligt optimeras.
- Vid behov av att förebygga hypoglykemi ska minskning av insulindosen ske försiktigt för att undvika ketos och DKA (se avsnitt 4.2).
- Vid en markant minskning av insulinbehovet ska avbrytande av behandlingen med dapagliflozin övervägas.

Monitorering av ketoner

Patienten ska rådats att kontrollera sina ketonnivåer (urin eller blod) om tecken eller symtom på ketoacidosis uppträder. Mätning av ketonnivåer i blod föredras framför urin. Under den första och andra behandlingsveckan ska ketoner kontrolleras regelbundet. Därefter ska frekvensen av ketonkontrollerna individualiseras i enlighet med patientens livsstil och/eller riskfaktorer (se avsnitt 4.2). Ketonnivåer ska också kontrolleras i situationer som kan predisponera för eller öka risken för DKA.

Patienterna måste informeras om vilka åtgärder som ska vidtas om ketonnivåerna är förhöjda. De rekommenderade åtgärderna är listade i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

Fall av nekrotiserande fasciit i perineum (s.k. Fourniers gangrän) har rapporterats efter godkännande för försäljning hos kvinnliga och manliga patienter som tagit SGLT2-hämmare (se avsnitt 4.8). Detta är en sällsynt men allvarlig och potentiellt livshotande biverkning som kräver ett kirurgiskt akutgrepp och antibiotikabehandling.

Patienter ska rådas att söka läkarhjälp om de upplever en kombination av symtom som smärta, ömhet, erytem eller svullnad i genital- eller perinealområdet, tillsammans med feber eller sjukdomskänsla. Observera att urogenital infektion eller perineal abscess kan föregå nekrotiserande fasciit. Vid misstanke om Fourniers gangrän ska Forxiga sättas ut och omedelbar behandling (såsom antibiotika och kirurgisk debridering) sättas in.

Urinvägsinfektioner

Utsöndring av glukos i urinen kan vara associerat med en ökad risk för urinvägsinfektion. Därför ska ett tillfälligt avbrott av dapagliflozin övervägas vid behandling av pyelonefrit eller urosepsis.

Äldre (≥ 65 år)

Äldre patienter kan ha högre risk för volymförlust och det är mer sannolikt att de behandlas med diuretika.

Äldre patienter har ökad benägenhet att få nedsatt njurfunktion och/eller större sannolikhet att behandlas med blodtryckssänkande läkemedel som orsakar förändringar i njurfunktionen såsom angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) och angiotensin II typ 1-receptorblockerare (ARB). Samma rekommendationer för njurfunktion gäller för äldre patienter som för alla patienter (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1).

Hjärtsvikt

Erfarenhet med dapagliflozin i NYHA klass IV är begränsad.

Amputationer av nedre extremitet

En ökning av antalet fall av amputationer i de nedre extremiteterna (främst av tår) har observerats i kliniska långtidsstudier av diabetes mellitus typ 2 med SGLT2-hämmare. Det är inte känt om det utgör en klasseffekt. Det är viktigt att ge patienter med diabetes råd om regelbunden förebyggande fotvård.

Laboratorieanalyser av urin

På grund av dess verkningsmekanism kommer patienter som tar Forxiga att få positivt glukostest på sin urin.

Laktos

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

Dapagliflozin kan öka den diuretiska effekten av tiazid och loopdiuretika och öka risken för dehydrering och hypotoni (se avsnitt 4.4).

Insulin och insulinsekretagoger

Insulin och insulinsekretagoger, såsom sulfonureider, orsakar hypoglykemi. Därför kan det krävas en lägre dos av insulin eller en insulinsekretagog för att minska risken för hypoglykemi när det används i kombination med dapagliflozin hos patienter med diabetes mellitus typ 2 (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hos patienter med diabetes mellitus typ 1 med en känd risk för frekvent eller allvarlig hypoglykemi kan det vara nödvändigt att minska insulindosen vid tidpunkten för start av dapagliflozinbehandlingen för att minska risken för hypoglykemi. Vid behov bör minskningen av insulindosen ske försiktigt för att undvika ketos och DKA (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiska interaktioner

Metabolismen av dapagliflozin sker primärt via glukuronidkonjugering medierat av UDP-glukuronosyltransferas 1A9 (UGT1A9).

In vitro-studier har visat att dapagliflozin varken hämmade cytokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eller inducerade CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Därför förväntas dapagliflozin inte förändra metabolisk clearance av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av dessa enzymer.

Effekten av andra läkemedel på dapagliflozin

Interaktionsstudier som utförts på friska försöksdeltagare, där huvudsakligen engångsdoser använts, tyder på att farmakokinetiken hos dapagliflozin inte ändras av metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibos, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin.

Efter samtidig administrering av dapagliflozin tillsammans med rifampicin (en inducerare av olika aktiva transportörer och läkemedelsmetaboliserande enzymer) observerades 22 % minskning av systemisk exponering (AUC) för dapagliflozin, men utan någon kliniskt betydelsefull effekt på glukosutsöndringen i urinen under 24 timmar. Ingen dosjustering rekommenderas. Någon kliniskt relevant effekt tillsammans med andra inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) förväntas inte.

Efter samtidig administrering av dapagliflozin och mefenamsyra (en hämmare av UGT1A9) sågs 55 % ökning av den systemiska exponeringen för dapagliflozin, men utan någon kliniskt betydelsefull effekt på glukosutsöndringen i urin under 24 timmar. Ingen dosjustering rekommenderas.

Effekten av dapagliflozin på andra läkemedel

I interaktionsstudier som utförts på friska försöksdeltagare, där huvudsakligen engångsdoser använts, förändrade inte dapagliflozin farmakokinetiken hos metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (ett P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, ett CYP2C9-substrat), eller de antikoagulatoriska effekterna av warfarin enligt mätning av INR. Kombinationen av en engångsdos av dapagliflozin 20 mg och simvastatin (ett CYP3A4-substrat) resulterade i en 19-procentig ökning av AUC för simvastatin och en 31-procentig ökning av AUC för simvastatinsyra. Ökningen av exponeringen för simvastatin och simvastatinsyra anses inte vara kliniskt relevant.

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

Övervakning av glykemisk kontroll med analys av 1,5-AG rekommenderas inte eftersom mätningar av 1,5-AG är otillförlitliga när det gäller att bedöma glykemisk kontroll hos patienter som tar SGLT2-hämmare. Användning av andra metoder för att övervaka glykemisk kontroll rekommenderas.

Pediatriisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data om användning av dapagliflozin hos gravida kvinnor. Studier på råttor har påvisat toxicitet på njuren under dess utveckling under den tidsperiod som motsvarar den andra och tredje trimestern av graviditet hos människa (se avsnitt 5.3). Därför rekommenderas inte användning av dapagliflozin under graviditetens andra och tredje trimester.

När graviditet upptäcks ska behandling med dapagliflozin avbrytas.

Amning

Det är okänt om dapagliflozin och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data för djur har visat utsöndring av dapagliflozin/metaboliter i mjölk, samt farmakologiskt medierade effekter hos diande avkomma (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Dapagliflozin ska inte användas under amning.

Fertilitet

Effekten av dapagliflozin på fertiliteten hos människa har inte studerats. Hos han- och honråttor visade dapagliflozin inga effekter på fertiliteten vid någon av de doser som testades.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Forxiga har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska varnas för riskerna för hypoglykemi när dapagliflozin används i kombination med en sulfonureid eller insulin.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Diabetes mellitus typ 2

I de kliniska studierna på typ 2-diabetes har mer än 15 000 patienter behandlats med dapagliflozin.

Den primära bedömningen av säkerhet och tolerabilitet genomfördes i en förspecificerad poolad analys av 13 korttids- (upp till 24 veckor) placebokontrollerade studier med 2 360 försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg och 2 295 försöksdeltagare som behandlades med placebo.

I den kardiovaskulära utfallsstudien med dapagliflozin i diabetes mellitus typ 2 (DECLARE-studien, se avsnitt 5.1) fick 8 574 patienter dapagliflozin 10 mg och 8 569 fick placebo med en medianduration för exponering på 48 månader. Den totala exponeringen för dapagliflozin motsvarade 30 623 patientår.

De vanligaste rapporterade biverkningarna i de kliniska studierna var genitala infektioner.

Diabetes mellitus typ 1

I två placebokontrollerade studier med försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 1 behandlades 548 försöksdeltagare med dapagliflozin 5 mg plus flexibel insulinbehandling och 532 behandlades med placebo plus flexibel insulinbehandling.

Säkerhetsprofilen för dapagliflozin hos försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 1 liknade den kända säkerhetsprofilen för dapagliflozin hos försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2. Hos

patienter med diabetes mellitus typ 1 rapporterades diabetesketoacidosis med frekvensen ”vanlig”. Se ”Beskrivning av utvalda biverkningar” och avsnitt 4.4.

Hjärtsvikt

I den kardiovaskulära utfallsstudien med dapagliflozin hos patienter med hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (DAPA-HF-studien) behandlades 2 368 patienter med dapagliflozin 10 mg och 2 368 patienter behandlades med placebo med en medianduration för exponering på 18 månader. Patientpopulationen inkluderade patienter med och utan diabetes typ 2, samt patienter med eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Den övergripande säkerhetsprofilen för dapagliflozin hos patienter med hjärtsvikt överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för dapagliflozin.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har identifierats vid de placebokontrollerade kliniska studierna och övervakning efter marknadsföring. Ingen befanns vara dosrelaterad. Biverkningarna som listas nedan är indelade efter frekvens och organsystemklass (SOC). Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2. Biverkningar i placebo-kontrollerade kliniska studier^a och erfarenhet efter marknadsföring

Organsystemklassificering	Mycket vanliga	Vanliga*	Mindre vanliga**	Sällsynta	Mycket Sällsynta
<i>Infektioner och infestationer</i>		Vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner ^{*,b,c} Urinvägsinfektion ^{*,b,d}	Svampinfektion [*]		Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän) ^{b,i}
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hypoglykemi (vid användning tillsammans med SU eller insulin) ^b	Diabetesketoacidosis (vid användning för diabetes mellitus typ 1) ^{b,i,k}	Volymförlust ^{b,c} Törst ^{**}	Diabetesketoacidosis (vid användning för diabetes mellitus typ 2) ^{b,i,l}	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Yrsel			
<i>Magtarmkanalen</i>			Förstoppning ^{**} Muntorrhet ^{**}		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Utslag ^j			Angioödem
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Ryggsmärta [*]			
<i>Njurar och urinvägar</i>		Dysuri Polyuri ^{*,f}	Nokturi ^{**}		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Vulvovaginal klåda ^{**} Genital klåda ^{**}		
<i>Undersökningar</i>		Förhöjt hematokrit ^g Sänkt renal kreatininclearance under initial	Förhöjt blodkreatinin under initial behandling ^{**b}		

Organsystem-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga*	Mindre vanliga**	Sällsynta	Mycket Sällsynta
		behandling ^b Dyslipidemi ^h	Förhöjd blodurea** Viktminskning**		

^aI tabellen visas (korttids-) data upp till 24 veckor oberoende av glykemisk förbättring.

^bSe respektive underavsnitt nedan för ytterligare information.

^cVulvovaginit, balanit och relaterade genitila infektioner omfattar t.ex. de fördefinierade föredragna termerna (preferred terms): vulvovaginal mykotisk infektion, vaginal infektion, balanit, genitil svampinfektion, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginit, candida balanit, genitil candidiasis, genitil infektion, genitil infektion hos män, penisinfektion, vulvit, bakteriell vaginit, vulvaabscess.

^dUrinvägsinfektion omfattar följande föredragna termer (preferred terms), ordnade efter rapporteringsfrekvens: urinvägsinfektion, cystit, *Escherichia*-infektion i urinvägarna, urogenital infektion, pyelonefrit, trigonit, uretrit, njurinfektion och prostatit.

^eVolymförlust omfattar, t.ex. de fördefinierade föredragna termerna (preferred terms): dehydrering, hypovolemi, hypotoni.

^fPolyuri omfattar de föredragna termerna (preferred terms): pollakiuri, polyuri, ökad urinproduktion.

^gGenomsnittliga förändringar från baslinjen för hematokrit var 2,30 % för dapagliflozin 10 mg jämfört med -0,33 % för placebo. Hematokritvärden på > 55 % rapporterades hos 1,3 % av försöksdeltagarna som behandlades med dapagliflozin 10 mg och 0,4 % av försöksdeltagarna som fick placebo.

^hGenomsnittlig procentuell förändring från baslinjen för dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo var: total kolesterol 2,5 % respektive 0,0 %; HDL-kolesterol 6,0 % respektive 2,7 %; LDL-kolesterol 2,9 % respektive -1,0 %; triglycerider -2,7 % respektive -0,7 %.

ⁱSe avsnitt 4.4

^jBiverkningen identifierades genom övervakning efter godkännande för försäljning. Utslag inkluderar följande föredragna termer, listade i frekvensordning i kliniska studier: utslag, generaliserat utslag, pruritiskt utslag, makulärt utslag, makulo-papulärt utslag, pustulärt utslag, vesikulärt utslag och erytematöst utslag. I kliniska studier med aktiva kontroller och placebokontroller (dapagliflozin, N = 5 936, Alla kontroller, N = 3 403) var frekvensen för utslag likartad med frekvenserna för dapagliflozin (1,4 %) respektive alla kontroller (1,4 %).

^kFrekvensen av biverkningar baseras på hela studiepopulationen i två placebokontrollerade studier med försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 1.

^lRapporterat i den kardiovaskulära utfallsstudien hos patienter med typ 2-diabetes (DECLARE). Frekvensen är baserad på årlig förekomst.

^mRapporterat hos ≥ 2 % av försöksdeltagarna och ≥ 1 % fler och hos minst tre fler försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo.

ⁿRapporterades av prövaren såsom eventuellt relaterat till, sannolikt relaterat till eller relaterat till studiebehandlingen och rapporterades hos $\geq 0,2$ % av försöksdeltagarna och $\geq 0,1$ % fler och hos minst tre fler försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vulvovaginit, balanit och relaterade genitila infektioner

I sammanlagda säkerhetsdata från de 13 studierna rapporterades vulvovaginit, balanit och relaterade genitila infektioner hos 5,5 % och 0,6 % av försöksdeltagarna som fått dapagliflozin 10 mg respektive placebo. De flesta infektioner var lindriga till måttliga, och försöksdeltagarna svarade på initial standardbehandling och ledde sällan till att behandling med dapagliflozin avbröts. Dessa infektioner förekom oftare hos kvinnor (8,4 % och 1,2 % för dapagliflozin respektive placebo), och det var mer sannolikt att försöksdeltagare som tidigare hade haft infektion fick en återkommande infektion.

I DECLARE-studien var antalet patienter med genitila infektioner som allvarliga biverkningar få och balanserade; 2 patienter i var och en av grupperna med dapagliflozin och placebo.

I DAPA-HF-studien rapporterade ingen patient i dapagliflozingruppen allvarliga biverkningar med genitila infektioner och en rapporterades i placebogruppen. Det var 7 (0,3 %) patienter med biverkningar som ledde till avbrott på grund av genitila infektioner i dapagliflozingruppen och ingen i placebogruppen.

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

Fall av Fourniers gangrän har rapporterats efter godkännande för försäljning hos patienter som tagit SGLT2-hämmare, inklusive dapagliflozin (se avsnitt 4.4).

I DECLARE-studien med 17 160 patienter med diabetes mellitus typ 2 med en medianduration för exponering på 48 månader, rapporterades totalt 6 fall med Fourniers gangrän, ett i dapagliflozin-gruppen och 5 i placebo-gruppen.

Hypoglykemi

Frekvensen av hypoglykemi var beroende av vilken bakgrundsbehandling som användes i de kliniska studierna av diabetes mellitus.

När det gäller studier av dapagliflozin som monoterapi, som tillägg till metformin eller som tillägg till sitagliptin (med eller utan metformin), var frekvensen av lindriga hypoglykemier likartad (< 5 %) mellan behandlingsgrupperna, inklusive placebo upp till 102 veckors behandling. I samtliga studier var svåra händelser av hypoglykemi mindre vanliga och jämförbara mellan grupperna som behandlades med dapagliflozin eller placebo. I studier med tillägg till sulfonureid och tillägg till insulinbehandling var frekvensen av hypoglykemi högre (se avsnitt 4.5).

I en studie av tillägg till glimepirid, vid vecka 24 och vecka 48, rapporterades oftare lindriga episoder av hypoglykemi i gruppen som behandlades med dapagliflozin 10 mg plus glimepirid (6,0 % respektive 7,9 %) än i gruppen som behandlades med placebo plus glimepirid (2,1 % respektive 2,1 %).

I en studie av tillägg till insulin rapporterades episoder av allvarlig hypoglykemi hos 0,5 % och 1,0 % av de försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg plus insulin vid vecka 24 respektive 104, och hos 0,5 % av de försöksdeltagare som behandlades med placebo plus insulin vid vecka 24 och 104. Vid vecka 24 och 104 rapporterades episoder av lindrig hypoglykemi hos 40,3 % respektive 53,1 % av de försöksdeltagare som fick dapagliflozin 10 mg plus insulin och hos 34,0 % och 41,6 % av de försöksdeltagare som fick placebo plus insulin.

I en studie av tillägg till metformin och en sulfonureid, i upp till 24 veckor, rapporterades inga episoder av allvarlig hypoglykemi. Lindriga episoder av hypoglykemi rapporterades hos 12,8 % av de försöksdeltagare som fick dapagliflozin 10 mg plus metformin och en sulfonureid och hos 3,7 % av de försöksdeltagare som fick placebo plus metformin och en sulfonureid.

I DECLARE-studien observerades ingen förhöjd risk för allvarlig hypoglykemi med dapagliflozinbehandling jämfört med placebo. Händelser av allvarlig hypoglykemi rapporterades hos 58 (0,7 %) patienter behandlade med dapagliflozin och 83 (1,0 %) patienter behandlade med placebo.

I DAPA-HF-studien rapporterades händelser av allvarlig hypoglykemi hos 4 (0,2 %) patienter i både dapagliflozin- och placebogruppen och observerades endast hos patienter med diabetes mellitus typ 2.

Volymförlust

I sammanlagda säkerhetsdata från de 13 studierna rapporterades reaktioner som tyder på volymförlust (inklusive rapporter om dehydrering, hypovolemi eller hypotoni) hos 1,1 % och 0,7 % av försöksdeltagarna som fått dapagliflozin 10 mg respektive placebo; allvarliga reaktioner inträffade hos < 0,2 % av försöksdeltagarna jämnt fördelade mellan dapagliflozin 10 mg och placebo (se avsnitt 4.4).

I DECLARE-studien var antalet patienter med händelser som tyder på volymförlust balanserade mellan de två behandlingsgrupperna: 213 (2,5 %) och 207 (2,4 %) i dapagliflozin- respektive placebogruppen. Allvarliga biverkningar rapporterades hos 81 (0,9 %) och 70 (0,8 %) patienter i dapagliflozin- respektive placebogruppen. Händelserna var generellt balanserade mellan behandlingsgrupperna i undergrupperna för ålder, användning av diuretikum, blodtryck och användning av angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare)/angiotensin II typ 1-receptorblockerare (ARB). Hos patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² vid baslinjen förekom 19 händelser med allvarliga biverkningar som tyder på volymförlust i dapagliflozingruppen och 13 händelser i placebogruppen.

I DAPA-HF-studien var antalet patienter med händelser som tyder på volymförlust 170 (7,2 %) i dapagliflozingruppen och 153 (6,5 %) i placebogruppen. Det var färre patienter med allvarliga symtom som tydde på volymförlust i dapagliflozingruppen (23 [1,0 %]) jämfört med placebogruppen (38 [1,6 %]). Resultaten var liknande oberoende av förekomst av diabetes vid baslinje och baslinje för eGFR.

Diabetesketoacidosis vid diabetes mellitus typ 2

I DECLARE-studien med en medianduration för exponering på 48 månader rapporterades händelser av DKA hos 27 patienter i dapagliflozin 10 mg-gruppen och 12 patienter i placebogruppen. Händelserna inträffade jämnt fördelade över studieperioden. Av de 27 patienterna med DKA-händelser i dapagliflozingruppen behandlades 22 patienter samtidigt med insulin vid tillfället för händelsen. Utlösande faktorer för DKA var som förväntade i en diabetes mellitus typ 2-population (se avsnitt 4.4).

I DAPA-HF-studien rapporterades händelser av DKA hos 3 patienter med diabetes mellitus typ 2 i dapagliflozingruppen och inga i placebogruppen.

Diabetesketoacidosis vid diabetes mellitus typ 1

I de två placebokontrollerade studierna av dapagliflozin i diabetes mellitus typ 1 rekommenderades patienter att kontrollera blodketoner vid misstänkta symtom på DKA och söka medicinsk rådgivning om deras egenmätta blodketonnivå var $\geq 0,6$ mmol/l. I den poolade 52-veckorsdatan rapporterades händelser av DKA för 22 (4,0 %) patienter i dapagliflozin 5 mg-gruppen och 6 (1,1 %) patienter i placebo-gruppen, med motsvarande incidens per 100 patientår på 4,62 för dapagliflozin 5 mg och 1,27 för placebo. DKA-händelser inträffade jämnt fördelade över den kliniska studieperioden. Otillräckliga insulindoser (missade insulindoser eller insulinpumpfel) var den vanligaste utlösande faktorn. Sex av 23 händelser av DKA i dapagliflozin 5 mg-gruppen inträffade hos patienter med blodglukos i det euglykemiska intervallet (< 14 mmol/l eller 250 mg/dl).

Urinvägsinfektioner

I sammanlagda säkerhetsdata från de 13 studierna rapporterades urinvägsinfektioner oftare för dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo (4,7 % respektive 3,5 %, se avsnitt 4.4). De flesta infektioner var lindriga till måttliga, och försöksdeltagarna svarade på en initial standardbehandling och ledde sällan till att behandling med dapagliflozin avbröts. Dessa infektioner förekom oftare hos kvinnor och det var mer sannolikt att försöksdeltagare som tidigare hade haft infektion fick en återkommande infektion.

I DECLARE-studien rapporterades allvarliga händelser av urinvägsinfektion mer sällan för dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo, 79 (0,9 %) händelser respektive 109 (1,3 %) händelser.

I DAPA-HF-studien var antalet patienter med allvarliga biverkningar med urinvägsinfektioner 14 (0,6 %) i dapagliflozingruppen och 17 (0,7 %) i placebogruppen. Det var 5 (0,2 %) patienter med biverkningar som ledde till avbrott på grund av urinvägsinfektioner i både dapagliflozin- och placebogruppen.

Förhöjt kreatininvärde

Biverkningar relaterade till förhöjt kreatininvärde har angetts i grupper (t.ex. sänkt renal kreatininclearance, nedsatt njurfunktion, förhöjt blodkreatinin och sänkt glomerulär filtrationshastighet). I sammanlagda säkerhetsdata från de 13 studierna rapporterades dessa grupper av biverkningar hos 3,2 % av patienterna som fick dapagliflozin 10 mg och 1,8 % av patienterna som fick placebo. Hos patienter med normal njurfunktion eller lindrigt nedsatt njurfunktion (baslinje för $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m²) rapporterades dessa grupper av biverkningar hos 1,3 % av patienterna som fick dapagliflozin 10 mg och 0,8 % av patienterna som fick placebo. Biverkningarna förekom oftare hos patienter vars baslinje för $eGFR \geq 30$ och < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % för dapagliflozin 10 mg och 9,3 % för placebo).

Fortsatt utvärdering av patienter med njurrelaterade biverkningar visade att de flesta förändringarna av serumkreatininvärdet var $\leq 0,5$ mg/dl jämfört med baslinjen. Kreatininökningarna var i allmänhet

övergående vid fortsatt behandling eller reversibla efter utsatt behandling.

I DECLARE-studien, som inkluderade äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), minskade eGFR över tid i båda behandlingsgrupperna. Efter 1 år var genomsnittligt eGFR något lägre och efter 4 år var genomsnittligt eGFR något högre i dapagliflozingruppen jämfört med placebogruppen.

I DAPA-HF-studien minskade eGFR över tid i både dapagliflozingruppen och placebogruppen. Den initiala minskningen av genomsnittligt eGFR var -4,3 ml/min/1,73 m² i dapagliflozingruppen och -1,1 ml/min/1,73 m² i placebogruppen. Vid 20 månader var förändringen av eGFR från baslinjen lika mellan behandlingsgrupperna: -5,3 ml/min/1,73 m² för dapagliflozin och -4,5 ml/min/1,73 m² för placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Dapagliflozin visade ingen toxicitet på friska försöksdeltagare vid orala engångsdoser på upp till 500 mg (50 gånger maximal rekommenderad human dos). Dessa försöksdeltagare hade detekterbart glukos i urinen under en dosrelaterad tidsperiod (minst 5 dagar för dosen på 500 mg), utan några rapporter om dehydrering, hypotoni eller rubbningar i elektrolytbalansen, och utan någon kliniskt betydelsefull påverkan på QTc-intervallet. Incidensen av hypoglykemi liknade den för placebo. I kliniska studier där doser en gång dagligen på upp till 100 mg (10 gånger maximal rekommenderad human dos) administrerades under två veckor till friska försöksdeltagare och försöksdeltagare med typ 2-diabetes var incidensen av hypoglykemi något högre än för placebo och var inte dosrelaterad. Frekvensen av biverkningar inklusive dehydrering och hypotoni var liknande den vid placebo, och det fanns inga kliniskt betydelsefulla dosrelaterade förändringar av laboratorieparametrar, inklusive serumelektrolyter och biomarkörer för njurfunktion.

Om en överdos inträffar ska lämplig understödande behandling sättas in och bestämmas utifrån patientens kliniska status. Avlägsnande av dapagliflozin genom hemodialys har inte studerats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, natriumglukosamtransportör 2 (SGLT2) hämmare, ATC-kod: A10BK01

Verkningsmekanism

Dapagliflozin är en potent (K_i: 0,55 nM), selektiv och reversibel hämmare av SGLT2.

Hämning av SGLT2 med dapagliflozin minskar återabsorptionen av glukos från den glomerulära filtrationen i proximala renala tubuli med en samtidig minskning av återabsorption av natrium som leder till utsöndring av glukos via urinen och osmotisk diures. Dapagliflozin ökar därför tillförseln av natrium till distala tubuli, vilket antas öka tubuloglomerulär feedback och minska intraglomerulärt tryck. Detta i kombination med osmotisk diures leder till en minskning av volymöverbelastning, minskat blodtryck och lägre pre- och afterload, vilket kan ha fördelaktiga effekter på kardiell remodelering. Andra effekter inkluderar en ökning av hematokrit och minskning av kroppsvikt. De kardiella fördelarna med dapagliflozin är inte enbart beroende av den blodglukossänkande effekten och är inte begränsade till patienter med diabetes, vilket visas i DAPA-HF-studien.

Dapagliflozin förbättrar plasmaglukosnivåerna både vid fasta och postprandiellt genom att minska återabsorptionen av glukos i njurarna, vilket leder till utsöndring av glukos via urinen. Denna glukosutsöndring (glukuretisk effekt) observeras efter den första dosen, fortsätter under det 24 timmar långa doseringsintervallet och bibehålls under behandlingens varaktighet. Mängden glukos som avlägsnas via njuren genom den här mekanismen är beroende av blodglukoskoncentrationen och GFR. Således har dapagliflozin låg benägenhet att orsaka hypoglykemi hos personer med normalt blodglukos. Dapagliflozin minskar inte den normala endogena glukosproduktionen som respons på hypoglykemi. Dapagliflozin verkar oberoende av insulinsekretion och insulineffekt. I kliniska studier med dapagliflozin har en förbättring vid bedömning med homeostasmodellen av betacellsfunktion (HOMA-betacell) observerats.

SGLT2 uttrycks selektivt i njuren. Dapagliflozin hämmar inte andra glukotransportörer som är viktiga för glukotransport till perifera vävnader och är > 1 400 gånger mer selektivt för SGLT2 jämfört med SGLT1, den viktigaste transportören i tarmen ansvarig för glukosabsorption.

Farmakodynamisk effekt

En ökning av mängden glukos som utsöndras i urinen observerades hos friska försöksdeltagare och hos försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 efter administrering av dapagliflozin. Cirka 70 g glukos utsöndrades i urinen per dag (motsvarande 280 kcal/dag) vid en dos på 10 mg dapagliflozin per dag hos försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 under 12 veckor. Evidens för bibehållen glukosutsöndring observerades hos försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 som fick dapagliflozin 10 mg/dag i upp till två år.

Denna glukosutsöndring i urinen med dapagliflozin leder även till osmotisk diures och ökad urinvolym hos försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2. Ökningen av urinvolymen hos försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 som behandlats med dapagliflozin 10 mg kvarstod vid 12 veckor och uppgick till cirka 375 ml/dag. Ökningen av urinvolym var associerad med en liten och övergående ökning av natriumutsöndring i urinen som inte var associerad med förändringar av natriumkoncentrationen i serum.

Även utsöndringen av urinsyra i urinen ökades kortvarigt (i 3-7 dagar) och åtföljdes av en bibehållen minskning av urinsyrakoncentrationen i serum. Vid 24 veckor uppgick minskningen av urinsyrakoncentrationen i serum till mellan -48,3 och -18,3 mikromol/l (-0,87 till -0,33 mg/dl).

Klinisk effekt och säkerhet

Diabetes mellitus typ 2

Både förbättring av glykemisk kontroll och reduktion av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet ingår i behandlingen av typ 2-diabetes.

Fjorton dubbelblinda, randomiserade, kontrollerade kliniska studier utfördes med 7 056 försöksdeltagare med typ 2-diabetes för att utvärdera den glykemiska effekten och säkerheten hos Forxiga; 4 737 försöksdeltagare i dessa studier behandlades med dapagliflozin. Tolv studier hade en behandlingsperiod som varade i 24 veckor, 8 med långsiktiga förlängningar från 24 till 80 veckor (upp till en total studielängd på 104 veckor), en studie hade en behandlingsperiod på 28 veckor och en studie varade i 52 veckor med långtidsförlängningar på 52 och 104 veckor (en total studielängd på 208 veckor). Den genomsnittliga varaktigheten för diabetes låg mellan 1,4 och 16,9 år. Femtio procent (50 %) hade lindrigt nedsatt njurfunktion och 11 % hade måttligt nedsatt njurfunktion. Femtio procent (51 %) av försöksdeltagarna var män, 84 % var vita, 8 % var asiater, 4 % var svarta och 4 % tillhörde andra etniska grupper. Åttio procent (81 %) av försöksdeltagarna hade ett BMI (body mass index) på ≥ 27 . Vidare genomfördes två placebokontrollerade studier som varade i 12 veckor på patienter med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes och hypertoni.

En kardiovaskulär utfallsstudie (DECLARE) utfördes med dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo i

17 160 patienter med diabetes mellitus typ 2 med eller utan etablerad kardiovaskulär sjukdom för att utvärdera effekten på kardiovaskulära och renala händelser.

Glykemisk kontroll

Monoterapi

En dubbelblind, placebokontrollerad studie som varade i 24 veckor (med en ytterligare förlängningsperiod) genomfördes för att utvärdera säkerheten och effekten av monoterapi med Forxiga hos försöksdeltagare med otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2. Behandling med dapagliflozin en gång dagligen resulterade i statistiskt signifikanta ($p < 0,0001$) minskningar av HbA1c jämfört med placebo (tabell 3).

Under förlängningsperioden kvarstod HbA1c-minskningarna till vecka 102 (-0,61 % respektive -0,17 % justerad genomsnittlig förändring från ursprungsvärdet för dapagliflozin 10 mg och placebo).

Tabell 3. Resultat vid vecka 24 (LOCF^a) av en placebokontrollerad studie av dapagliflozin som monoterapi

	Monoterapi	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Baslinje (medelvärde)	8,01	7,79
Ändring från baslinje ^c	-0,89	-0,23
Skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Försöksdeltagare (%) som uppnådde:		
HbA1c < 7 %		
Justerad för baslinje	50,8 [§]	31,6
Kroppsvikt (kg)		
Baslinje (medelvärde)	94,13	88,77
Ändring från baslinje ^c	-3,16	-2,19
Skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-0,97 (-2,20, -0,25)	

^aLOCF: Sist utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling)

^bAlla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av läkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden

^cMinstakvadratmedelvärde justerat för baslinje

*p-värde < 0,0001 jämfört med placebo

[§]Ej utvärderad för statistisk signifikans som ett resultat av den sekventiella testproceduren för sekundära endpoint

Tilläggs kombinationsbehandling

I en 52 veckor lång, aktivt kontrollerad non-inferiority-studie (med förlängningsperioder på 52 och 104 veckor) utvärderades Forxiga som tilläggsbehandling till metformin jämfört med en sulfonureid (glipizid) som tilläggsbehandling till metformin hos försöksdeltagare med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c > 6,5 % och ≤ 10 %). Resultaten visade en liknande genomsnittlig sänkning av HbA1c från baslinjen till vecka 52 som för glipizid, och således påvisades ekvivalens (tabell 4). Vid vecka 104 var den justerade genomsnittliga förändringen från baslinjen av HbA1c -0,32 % för dapagliflozin och -0,14 % för glipizid. Vid vecka 208 var den justerade genomsnittliga förändringen från baslinjen av HbA1c -0,10 % för dapagliflozin och 0,20 % för glipizid. Vid vecka 52, 104 och 208 var andelen försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin (3,5 %, 4,3 % respektive 5,0 %) och som upplevde minst en händelse av hypoglykemi påtagligt lägre än motsvarande andel i gruppen som behandlades med glipizid (40,8 %, 47,0 % respektive 50,0 %). Andelen försöksdeltagare som var kvar i studien vid vecka 104 och vecka 208 var 56,2 % respektive 39,7 % för den grupp som behandlades med dapagliflozin och 50,0 % respektive 34,6 % för den grupp som behandlades med glipizid.

Tabell 4. Resultat vid vecka 52 (LOCF^a) i en aktivt kontrollerad studie där dapagliflozin jämfördes med glipizid som tillägg till metformin

Parameter	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Baslinje (medelvärde)	7,69	7,74
Ändring från baslinje ^c	-0,52	-0,52
Skillnad från glipizid + metformin ^c (95 % KI)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Kroppsvikt (kg)		
Baslinje (medelvärde)	88,44	87,60
Ändring från baslinje ^c	-3,22	1,44
Skillnad från glipizid + metformin ^c (95 % KI)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^aLOCF: Sist utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling)

^bRandomiserade och behandlade försöksdeltagare med mätning vid baslinjen och minst en mätning av effekt efter baslinjen

^cMinstakvadratmedelvärde justerat för baslinje

^dEkvivalent med glipizid + metformin

*p-värde < 0,0001

Dapagliflozin som tillägg till antingen metformin, glimepirid, metformin och en sulfonureid, sitagliptin (med eller utan metformin) eller insulin resulterade i statistiskt signifikanta sänkningar av HbA1c vid 24 veckor jämfört med försöksdeltagare som fick placebo (p < 0,0001; tabell 5, 6 och 7).

De sänkningar av HbA1c som observerades vid vecka 24 kvarstod i tilläggsstudierna (glimepirid och insulin) vid 48 veckors data (glimepirid) och upp till 104 veckors data (insulin). Vid vecka 48, när de gavs som tillägg till sitagliptin (med eller utan metformin), var den justerade genomsnittliga förändringen från baslinjen för dapagliflozin 10 mg och placebo -0,30 % respektive 0,38 %. För studien av tillägg till metformin kvarstod HbA1c-sänkningarna till vecka 102 (-0,78 % respektive 0,02 % justerad genomsnittlig förändring från baslinjen för 10 mg och placebo). Vid vecka 104 var HbA1c-sänkningarna för insulin (med eller utan ytterligare orala glukossänkande läkemedel) -0,71 % och -0,06 % justerad genomsnittlig förändring från baslinjen för dapagliflozin 10 mg respektive placebo. Vid vecka 48 och 104 förblev insulindosen stabil jämfört med utgångsdosen hos de försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg i en genomsnittlig dos på 76 IE/dag. I placebogrupperna fanns en genomsnittlig ökning på 10,5 IE/dag och 18,3 IE/dag från baslinjen (genomsnittlig medeldos på 84 och 92 IE/dag) vid vecka 48 respektive 104. Andelen försöksdeltagare som var kvar i studien vid vecka 104 var 72,4 % för den grupp som behandlades med dapagliflozin 10 mg och 54,8 % för placebogrupperna.

Tabell 5. Resultat av 24 veckors (LOCF^a) placebokontrollerade studier av dapagliflozin som tillägg till metformin eller sitagliptin (med eller utan metformin)

	Tilläggskombination			
	Metformin ¹		DPP-4-hämmare (sitagliptin ²) ± metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Baslinje (medelvärde)	7,92	8,11	7,90	7,97
Ändring från baslinje ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
Försöksdeltagare (%) som uppnådde: HbA1c <7 %				
Justerad för baslinje	40,6**	25,9		
Kroppsvikt (kg)				
Baslinje (medelvärde)	86,28	87,74	91,02	89,23
Ändring från baslinje ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

¹Metformin ≥1 500 mg/dag; ²sitagliptin 100 mg/dag

^aLOCF: Sista utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling)

^bAlla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av läkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden

^cMinstakvadratmedelvärde justerat för baslinje

*p-värde <0,0001 jämfört med placebo + oralt glukossänkande läkemedel

**p-värde <0,05 jämfört med placebo + oralt glukossänkande läkemedel

Tabell 6. Resultat av 24 veckors placebokontrollerade studier av dapagliflozin som tillägg till sulfonureid (glimepirid) eller metformin och en sulfonureid

	Tilläggskombination			
	Sulfonureid (glimepirid ¹)		Sulfonureid + metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Baslinje (medelvärde)	8,07	8,15	8,08	8,24
Ändring från baslinje ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-0,68* (-0,86; -0,51)		-0,69* (-0,89; -0,49)	
Försöksdeltagare (%) som uppnådde: HbA1c <7 % (LOCF)^d				
Justerad för baslinje	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Kroppsvikt (kg) (LOCF)^d				
Baslinje (medelvärde)	80,56	80,94	88,57	90,07
Ändring från baslinje ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-1,54* (-2,17; -0,92)		-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹glimepirid 4 mg/dag; ²Metformin (formuleringar med omedelbar eller förlängd frisättning) \geq 1 500 mg/dag plus högsta tolererade dos, som måste vara minst hälften av högsta dosen, av en sulfonureid i minst 8 veckor före rekrytering.

^aRandomiserade och behandlade patienter med baslinje och minst 1 mätning av effekt efter studiestart.

^bKolumn 1 och 2, HbA1c analyserades med hjälp av LOCF (se fotnot d); kolumn 3 och 4, HbA1c analyserades med hjälp av LRM (se fotnot e)

^cMinstakvadratmedelvärde justerat för baslinje

^dLOCF: Sist utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling)

^eLRM: Analys av longitudinellt upprepade mätningar

*p-värde <0,0001 jämfört med placebo + oralt(a) glukossänkande läkemedel

Tabell 7. Resultat vid vecka 24 (LOCF^a) i en placebokontrollerad studie av dapagliflozin i kombination med insulin (enbart eller tillsammans med orala glukossänkande läkemedel)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± orala glukossänkande läkemedel²	Placebo + insulin ± orala glukossänkande läkemedel²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Baslinjen (medelvärde)	8,58	8,46
Ändring från baslinje ^c	-0,90	-0,30
Skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Kroppsvikt (kg)		
Baslinjen (medelvärde)	94,63	94,21
Ändring från baslinje ^c	-1,67	0,02
Skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Genomsnittlig daglig insulindos (IE)¹		
Baslinjen (medelvärde)	77,96	73,96
Ändring från baslinje ^c	-1,16	5,08
Skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Försöksdeltagare med en genomsnittlig daglig sänkning av insulindosen på minst 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Sist utförda observation (före eller på datumet för den första upptitreringen av insulin, om nödvändigt)

^bAlla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av läkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden

^cMinstakvadratmedelvärde justerat för baslinje och närvaro av oralt glukossänkande läkemedel

*p-värde < 0,0001 jämfört med placebo + insulin ± oralt glukossänkande läkemedel

**p-värde < 0,05 jämfört med placebo + insulin ± oralt glukossänkande läkemedel

¹Upptitrering av insulinregim (inklusive kortverkande och medellångverkande insulin samt basinsulin) tilläts bara om försöksdeltagarna uppfyllde de fördefinierade FPG-kriterierna.

²Femtio procent av försöksdeltagarna stod på monoterapi med insulin vid baslinjen; 50 % stod på en eller två orala glukossänkande läkemedel förutom insulin: av den senare gruppen stod 80 % på enbart metformin, 12 % stod på metformin- plus sulfonureidbehandling och de övriga stod på andra orala glukossänkande läkemedel.

I kombination med metformin för läkemedelsnaiva patienter

Totalt 1 236 läkemedelsnaiva patienter med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes (HbA1c \geq 7,5 % och \leq 12 %) deltog i två studier med aktiv kontroll som pågick i 24 veckor för att utvärdera effekten och säkerheten för dapagliflozin (5 mg eller 10 mg) i kombination med metformin hos läkemedelsnaiva patienter jämfört med behandling med monokomponenterna.

Behandling med dapagliflozin 10 mg i kombination med metformin (upp till 2 000 mg per dag) gav signifikanta förbättringar av HbA1c jämfört med de enskilda komponenterna (tabell 8), och ledde till större sänkningar av FPG (jämfört med de enskilda komponenterna) och kroppsvikt (jämfört med metformin).

Tabell 8. Resultat vid vecka 24 (LOCF^a) i en aktivt kontrollerad studie av dapagliflozin och metformin som kombinationsbehandling för läkemedelsnaiva patienter

	Dapagliflozin 10 mg	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
	+		
Parameter	metformin		
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Baslinje (medelvärde)	9,10	9,03	9,03
Ändring från baslinje ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Skillnad från dapagliflozin ^c (95 % KI)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Skillnad från metformin ^c (95 % KI)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

^aLOCF: sist utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling).

^bAlla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av det dubbelblinda studieläkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden.

^cMinstakvadratmedelvärde justerat för baslinje.

*p-värde <0,0001.

Kombinationsbehandling med exenatid depot

I en 28-veckors, dubbelblind studie kontrollerad med aktiv komparator, jämfördes kombinationen av dapagliflozin och exenatid depot (en GLP-1-receptoragonist) med enbart dapagliflozin och enbart exenatid depot hos patienter med inadekvat glykemisk kontroll på enbart metformin (HbA1c \geq 8 % och \leq 12 %). Alla behandlingsgrupper hade en reduktion av HbA1c jämfört med baslinjen. Kombinationsbehandlingen i gruppen som fick dapagliflozin 10 mg och exenatid depot visade överlägsna reduktioner av HbA1c från baslinjen jämfört med enbart dapagliflozin och enbart exenatid depot (tabell 9).

Tabell 9. Resultat av en 28-veckors studie av dapagliflozin och exenatid depot jämfört med enbart dapagliflozin och enbart exenatid depot, i kombination med metformin (intent to treat-patienter)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg QD +	Dapagliflozin 10 mg QD +	Exenatid depot 2 mg QW +
	exenatid depot 2 mg QW	placebo QW	placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Baslinje (medelvärde)	9,29	9,25	9,26
Ändring från baslinje ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Medeldifferens i ändring från baslinjen mellan kombination och ensamt läkemedel (95 % KI)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Patienter (%) som uppnår HbA1c < 7 %	44,7	19,1	26,9
Kroppsvikt (kg)			
Baslinje (medelvärde)	92,13	90,87	89,12
Ändring från baslinje ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Medeldifferens i ändring från baslinjen mellan kombination och ensamt läkemedel (95 % KI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=en gång dagligen, QW=en gång i veckan, N=antal patienter, KI=konfidensintervall.

^aJusterat minstakvadratmedelvärde (LS Means) och behandlingsgruppsdifferens(er) i ändringen från baslinjen vid vecka 28 modelleras med användning av en blandad modell med upprepade mått (MMRM) inklusive behandling, region, stratum för HbA1c-baslinje (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %), vecka och behandling per vecka-interaktion som fasta faktorer, och baslinje som en kovariat.

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

P-värden är alla justerade p-värden för multiplicitet.

Analysen exkluderar mätningar efter rescue-behandling och efter förtida avbrott av studieläkemedel.

Plasmaglukos vid fasta

Behandling med dapagliflozin 10 mg som monoterapi eller som tillägg till antingen metformin, glimepirid, metformin och en sulfonureid, sitagliptin (med eller utan metformin) eller insulin resulterade i statistiskt signifikanta sänkningar av FPG (-1,90 till -1,20 mmol/l [-34,2 till -21,7 mg/dl]) jämfört med placebo (-0,33 till 0,21 mmol/l [-6,0 till 3,8 mg/dl]). Denna effekt observerades vid vecka 1 av behandlingen och bibehölls i studier som förlängts till vecka 104.

Kombinationsbehandling med dapagliflozin 10 mg och exenatid depot resulterade i signifikant större sänkningar av FPG vid vecka 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), jämfört med -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) för enbart dapagliflozin (p < 0,001) och -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) för enbart exenatid (p < 0,001).

I en särskild studie av diabetespatienter med eGFR ≥ 45 till < 60 ml/min/1,73 m² visade behandling med dapagliflozin sänkningar av FPG vid vecka 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) jämfört med -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) för placebo (p=0,001).

Postprandiellt glukos

Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillägg till glimepirid resulterade i statistiskt signifikanta sänkningar av postprandiellt glukos efter två timmar vid 24 veckor, denna effekt bibehölls fram till vecka 48.

Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillägg till sitagliptin (med eller utan metformin) resulterade i sänkningar av postprandiellt glukos efter två timmar vid 24 veckor, denna effekt bibehölls fram till vecka 48.

Kombinationsbehandling med dapagliflozin 10 mg och exenatid depot resulterade i signifikant större sänkningar av postprandiellt glukos efter två timmar vid vecka 28 jämfört med endera läkemedlet ensamt.

Kroppsvikt

Dapagliflozin 10 mg som tillägg till metformin, glimepirid, metformin och en sulfonureid, sitagliptin (med eller utan metformin) eller insulin resulterade i statistiskt signifikant minskning av kroppsvikten vid 24 veckor ($p < 0,0001$, tabell 5 och 6). Dessa effekter kvarstod i studier under längre tid. Vid 48 veckor var skillnaden för dapagliflozin som tillägg till sitagliptin (med eller utan metformin) jämfört med placebo $-2,22$ kg. Vid 102 veckor var skillnaden för dapagliflozin som tillägg till metformin jämfört med placebo, eller som tillägg till insulin jämfört med placebo $-2,14$ respektive $-2,88$ kg.

Som tilläggsbehandling till metformin i en aktivt kontrollerad ”non-inferiority”-studie gav dapagliflozin en statistiskt signifikant minskning av kroppsvikten jämfört med glipizid på $-4,65$ kg vid 52 veckor ($p < 0,0001$, tabell 4). Viktminskningen kvarstod vecka 104 och vecka 208 ($-5,06$ kg respektive $-4,38$ kg).

Kombinationen av dapagliflozin 10 mg och exenatid depot visade signifikant större viktminskningar jämfört med endera läkemedlet ensamt (tabell 9).

I en 24-veckorsstudie av 182 försöksdeltagare med diabetes användes dubbelenergi-röntgenabsorptiometri (DXA) för att utvärdera kroppskomposition. Studien visade reduktioner avseende kroppsvikt och kroppsfettmassa snarare än förlust av fettfri vävnad eller vätska med dapagliflozin 10 mg plus metformin jämfört med placebo plus metformin. Behandling med Forxiga plus metformin uppvisade en numerär minskning av bukfettvävnad jämfört med behandling med placebo plus metformin i en studie genomförd med MR.

Blodtryck

I en förspecificerad poolad analys av 13 placebokontrollerade studier, resulterade behandling med dapagliflozin 10 mg i en förändring av systoliskt blodtryck från baslinjen på $-3,7$ mmHg och diastoliskt blodtryck på $-1,8$ mmHg jämfört med $-0,5$ mmHg systoliskt och $-0,5$ mmHg diastoliskt blodtryck för placebogruppen vid vecka 24. Liknande sänkningar observerades fram till vecka 104.

Kombinationsbehandling med dapagliflozin 10 mg och exenatid depot resulterade i en signifikant större sänkning av systoliskt blodtryck vid vecka 28 ($-4,3$ mmHg) jämfört med enbart dapagliflozin ($-1,8$ mmHg, $p < 0,05$) och enbart exenatid depot ($-1,2$ mmHg, $p < 0,01$).

I två placebokontrollerade studier som varade i 12 veckor deltog totalt 1 062 patienter med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes och hypertoni (trots redan pågående stabil behandling med en ACE-hämmare eller ARB i den ena studien och en ACE-hämmare eller ARB plus ytterligare en blodtryckssänkande behandling i den andra studien). Försöksdeltagarna behandlades med antingen dapagliflozin 10 mg eller placebo. Vid vecka 12 observerades i båda studierna förbättrat HbA1c och sänkt placebokorrigerat systoliskt blodtryck med i genomsnitt 3,1 respektive 4,3 mmHg för de försöksdeltagare som fick dapagliflozin 10 mg plus vanlig diabetesbehandling.

I en särskild studie av diabetespatienter med $eGFR \geq 45$ till < 60 ml/min/1,73 m² visade behandling med dapagliflozin sänkningar av systoliskt blodtryck i sittande läge vid vecka 24: $-4,8$ mmHg jämfört med $-1,7$ mmHg för placebo ($p < 0,05$).

Glykemisk kontroll hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion CKD 3A (eGFR ≥ 45 till < 60 ml/min/1,73 m²)

Effekten av dapagliflozin utvärderades i en särskild studie av diabetespatienter med $eGFR \geq 45$ till

< 60 ml/min/1,73 m² som hade otillräcklig glykemisk kontroll med standardbehandling. Behandling med dapagliflozin resulterade i minskningar av HbA1c och kroppsvikt jämfört med placebo (tabell 10).

Tabell 10. Resultat vid vecka 24 i en placebokontrollerad studie av dapagliflozin hos diabetespatienter med eGFR ≥ 45 till < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Baslinje (medelvärde)	8,35	8,03
Ändring från baslinje ^b	-0,37	-0,03
Skillnad från placebo ^b (95 % KI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Kroppsvikt (kg)		
Baslinje (medelvärde)	92,51	88,30
Procentuell skillnad från baslinje ^c	-3,42	-2,02
Procentuell skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformin eller metforminhydroklorid var en del av den vardagliga vården hos 69,4 % av patienterna i dapagliflozingruppen respektive 64,0 % av patienterna i placebogruppen.

^b Minstakvadratsmedelvärde justerat från baslinje.

^c Beräknat från minstakvadratsmedelvärde justerat från baslinje.

* p < 0,001

Patienter med baslinje för HbA1c ≥ 9 %

I en förspecifierad analys av försöksdeltagare med en baslinje för HbA1c ≥ 9,0 % resulterade behandling med dapagliflozin 10 mg i statistiskt signifikanta reduktioner av HbA1c vid vecka 24 som monoterapi (justerad genomsnittlig förändring från baslinjen: -2,04 % och 0,19 % för dapagliflozin 10 mg respektive placebo) och som tillägg till metformin (justerad genomsnittlig förändring från baslinje: -1,32 % och -0,53 % för dapagliflozin respektive placebo).

Kardiovaskulära och renala utfall

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) var en internationell multicenter randomiserad dubbelblind placebokontrollerad klinisk studie som utfördes för att fastställa effekten av dapagliflozin jämfört med placebo på kardiovaskulärt utfall när det ges som tillägg till aktuell bakgrundsbehandling. Alla patienter hade diabetes mellitus typ 2 och antingen minst två ytterligare kardiovaskulära riskfaktorer (ålder ≥ 55 år hos män eller ≥ 60 år hos kvinnor och en eller flera av dyslipidemi, hypertoni eller nuvarande användning av tobak) eller etablerad kardiovaskulär sjukdom.

Av 17 160 randomiserade patienter hade 6 974 (40,6 %) etablerad kardiovaskulär sjukdom och 10 186 (59,4 %) hade inte etablerad kardiovaskulär sjukdom. 8 582 patienter randomiserades till dapagliflozin 10 mg och 8 578 till placebo och följdes under en mediantid på 4,2 år.

Genomsnittlig ålder i studiepopulationen var 63,9 år och 37,4 % var kvinnor. Sammanlagt hade 22,4 % haft diabetes i ≤ 5 år och genomsnittlig varaktighet av diabetes var 11,9 år. Genomsnittligt HbA1c var 8,3 % och genomsnittligt BMI var 32,1 kg/m².

Vid baslinjen hade 10,0 % av patienterna anamnes på hjärtsvikt. Genomsnittligt eGFR var 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4 % av patienterna hade eGFR < 60 ml/min/1,73 m² och 30,3 % av patienterna hade mikro- eller makroalbuminuri (urin albumin/kreatinin-kvot [UACR] ≥ 30 till ≤ 300 mg/g respektive > 300 mg/g).

De flesta patienterna (98 %) använde ett eller flera diabetesläkemedel vid baslinjen; inklusive metformin (82 %), insulin (41 %) och sulfonureid (43 %).

De primära sammansatta effektmåten var tid till första händelse av något av följande utfall; kardiovaskulär död, myokardiell infarkt (MI) eller ischemisk stroke (MACE) samt tid till första händelse av något av följande utfall; sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död. De sekundära effektmåten var ett renalt sammansatt effektmått och total mortalitet (all cause mortality).

Större kardiovaskulära händelser

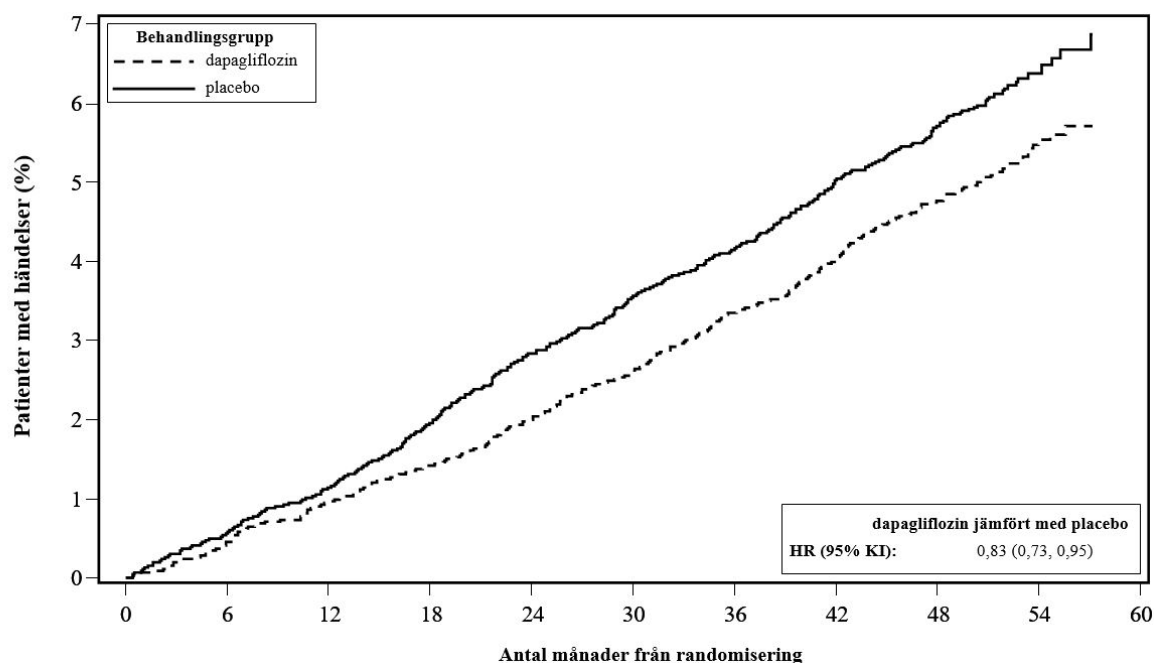
Dapagliflozin 10 mg visade non-inferiority jämfört med placebo för sammansättningen kardiovaskulär död, myokardiell infarkt eller ischemisk stroke (ensidigt $p < 0,001$).

Hjärtsvikt och kardiovaskulär död

Dapagliflozin 10 mg visade överlägsenhet gentemot placebo i att förebygga för sammansatt sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död (figur 1). Skillnaden i behandlingseffekt drevs av sjukhusinläggning för hjärtsvikt medan ingen skillnad fanns för kardiovaskulär död (figur 2).

Fördelen med behandling med dapagliflozin jämfört med placebo observerades både hos patienter med och utan etablerad kardiovaskulär sjukdom, med och utan hjärtsvikt vid baslinjen och var konsekvent i de huvudsakliga undergrupperna inklusive ålder, kön och njurfunktion (eGFR) och region.

Figur 1: Tid till första händelse av sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död



Riskpatienter

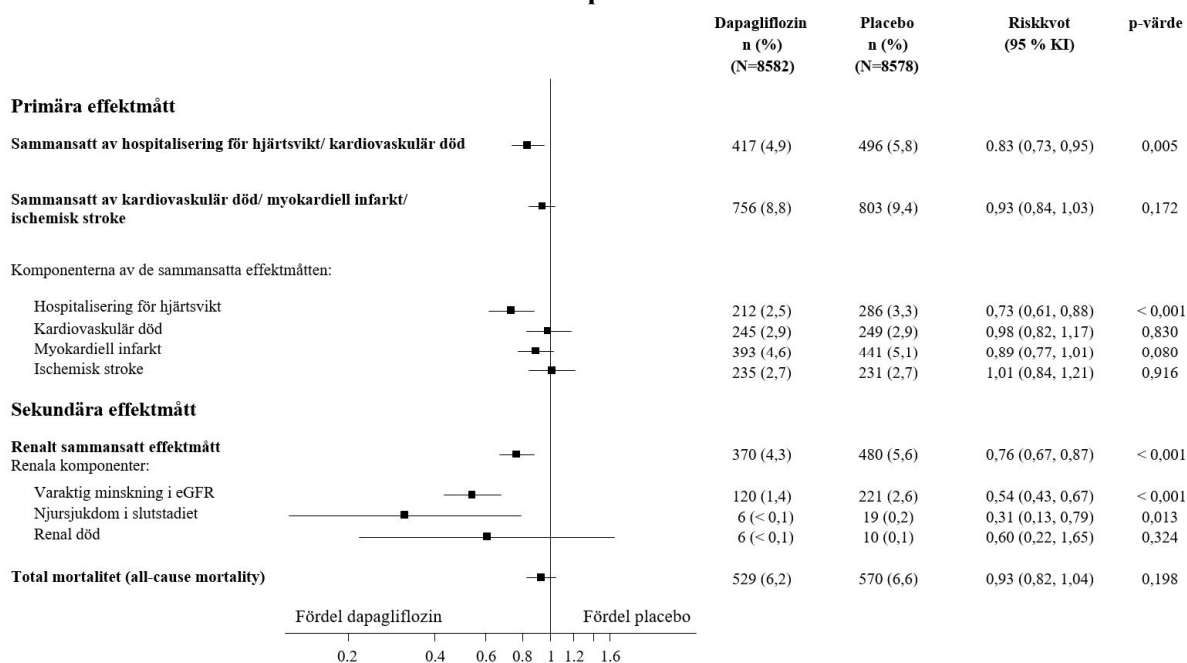
Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Riskpatienter är antalet riskpatienter vid periodens början.

HR = riskkvot, KI = konfidensintervall.

Resultat för primära och sekundära effektmått visas i figur 2. Dapagliflozins överlägsenhet över placebo visades inte för MACE ($p = 0,172$). Det renala sammansatta effektmåttet och mortalitet av alla orsaker testades därför inte som en del av den konfirmerande testproceduren.

Figur 2: Behandlingseffekter på de primära sammansatta effektmåten och deras komponenter samt de sekundära effektmåten och deras komponenter



Det renala sammansatta effektmåttet definierades som: $\geq 40\%$ varaktigt minskning i eGFR till eGFR < 60 ml/min/1,73 m² och/eller njursjukdom i slutstadiet (dialys > 90 dagar eller njurtransplantation, varaktigt eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) och/eller renal eller kardiovaskulär död.

p-värdena är tvåsidiga. p-värdena för det sekundära effektmåttet och enskilda komponenter är nominella. Tid till första händelse analyserades i en Cox proportional hazards model. Antalet första händelser för de enskilda komponenterna är det faktiska antalet av första händelser för varje komponent och det sammansatta effektmåttet är inte summan av dessa.

KI = konfidensintervall.

Nefropati

Dapagliflozin reducerade förekomsten av komponenterna i det sammansatta renala effektmåttet; varaktigt minskning i eGFR, njursjukdom i slutstadiet, renal eller kardiovaskulär död. Skillnaden mellan grupperna drevs av färre antal händelser av renala komponenter; varaktigt minskning i eGFR, njursjukdom i slutstadiet och renal död (figur 2).

Riskkvoten (hazard ratio, HR) för tid till nefropati (kvarstående eGFR-minskning, njursjukdom i slutstadiet och njurdöd) var 0,53 (95 % KI 0,43, 0,66) för dapagliflozin jämfört med placebo.

Dessutom reducerade dapagliflozin ny debut av ihållande albuminuri (HR 0,79 [95 % KI 0,72, 0,87]) och ledde till större regression av makroalbuminuri (HR 1,82 [95% KI 1,51, 2,20]) jämfört med placebo.

Diabetes mellitus typ 1

Dapagliflozin som ett komplement till flexibel insulinbehandling studerades i två 24-veckors randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier med en 28-veckors förlängning för att utvärdera effekt och säkerhet i vuxna patienter med diabetes mellitus typ 1 och otillräcklig glykemisk kontroll (definierat som HbA1c $\geq 7,5\%$) med enbart insulin. Efter en 8-veckors infasningsperiod för att optimera varje patients diabetesskötsel (glykemisk kontroll inklusive hyperglykemi och hypoglykemi, kost och träningsmönster) randomiserades totalt 1 646 patienter med HbA1c $\geq 7,5\%$ och $\leq 10,5\%$ till dapagliflozin 5 mg en gång dagligen, dapagliflozin 10 mg en gång dagligen eller placebo en gång dagligen. Genom hela studien justerades insulindosen efter vad som ansågs lämpligt.

Glykemisk kontroll

Vid vecka 24 visade behandling med dapagliflozin en gång dagligen statistiskt signifikanta förbättringar i HbA1c jämfört med placebo (tabell 11). Resultatet var konsekvent i alla undergrupper.

Vid vecka 52 var justerad genomsnittlig förändring från baslinjen för HbA1c, relativt till placebo, -0,33 % respektive -0,20 % för patienter behandlade med dapagliflozin 5 mg i de två studierna. Behandling med dapagliflozin var inte associerad med någon förhöjd andel av patienter med hypoglykemiska händelser jämfört med placebo. Antal patienter med allvarlig hypoglykemi var jämnt fördelat mellan behandlingsgrupperna (6,9 % respektive 7,5 % vid vecka 24 i dapagliflozin 5 mg- respektive placebogruppen).

Andelen patienter som uppnådde $\geq 0,5$ % sänkning av HbA1c utan allvarlig hypoglykemi var signifikant högre bland patienter behandlade med dapagliflozin jämfört med placebo (tabell 11).

Tabell 11. Resultat vid vecka 24 i två placebokontrollerade studier av dapagliflozin som ett komplement till insulin hos vuxna med diabetes mellitus typ 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 (%)				
Baslinje (medelvärde)	8,52	8,50	8,45	8,40
Ändring från baslinje	-0,45	-0,03	-0,34	0,03
Skillnad från placebo	-0,42*		-0,37*	
(95 % KI)	(-0,56, -0,28)		(-0,49, -0,26)	
Patienter (%) som uppnådde $\geq 0,5$ % sänkningar i HbA1c utan allvarlig hypoglykemi	49,6*	25,3	39,5*	20,1
Kroppsvikt (kg)				
Baslinje (medelvärde)	81,67	84,42	79,22	79,03
Ändring från baslinje	-2,84	0,15	-2,50	0,06
Skillnad från placebo	-2,96*		-2,56*	
(95 % KI)	(-3,63, -2,28)		(-3,12, -2,00)	

* p < 0,0001 jämfört med placebo

Variationer i blodglukos

Den justerade genomsnittliga förändringen av medelamplituden av glukosvariationen från baslinjen till vecka 24 för dapagliflozin 5 mg i förhållande till placebo var -0,96 mmol/l (-17,30 mg/dl) respektive -0,55 mmol/l (-9,85 mg/dl) i de två studierna (p < 0,0001).

Statistiskt signifikanta ökningarna i andelen glukosmätningar som hamnade inom intervallet > 3,9 mmol/l till ≤ 10 mmol/l (> 70 mg/dl till ≤ 180 mg/dl) från baslinjen till vecka 24 för dapagliflozin 5 mg jämfört med placebo var +9,11 % respektive +9,02 % i de två studierna (p < 0,0001). Denna ökning åtföljdes inte av någon ökning i andelen 24 timmars-glukosmätningar < 3,9 mmol/l (70 mg/dl).

Insulindos

Statistiskt signifikanta (p < 0,0001) skillnader i andel sänkt total insulindos från baslinjen för dapagliflozin 5 mg i förhållande till placebo var i vecka 24 -8,80 % respektive -10,78 % i de två studierna.

Kroppsvikt

Statistiskt signifikanta minskningar i kroppsvikt visades för dapagliflozin jämfört med placebo

(tabell 11). Patienter behandlade med dapagliflozin uppvisade kontinuerlig viktnedgång under 24-veckorsperioden. Den justerade genomsnittliga förändringen i kroppsvikt från baslinjen för dapagliflozin 5 mg i förhållande till placebo var i vecka 52 -2,56 kg respektive -3,50 kg i de två studierna.

Hjärtsvikt

Dapagliflozin och förebyggande av händelser vid hjärtsvikt (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure, DAPA-HF) var en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på patienter med hjärtsvikt (New York Heart Association [NYHA] funktionsklass II-IV) med nedsatt ejektionsfraktion (vänster ventrikulär ejektionsfraktion [LVEF] ≤ 40 %), för att bestämma effekten av dapagliflozin jämfört med placebo, som tillägg till standardbehandling, på förekomst av kardiovaskulär död och försämring av hjärtsvikt.

Av 4 744 patienter randomiserades 2 373 till dapagliflozin 10 mg och 2 371 till placebo och följdes upp under en mediantid på 18 månader. Den genomsnittliga åldern för studiepopulationen var 66 år, 77 % var män.

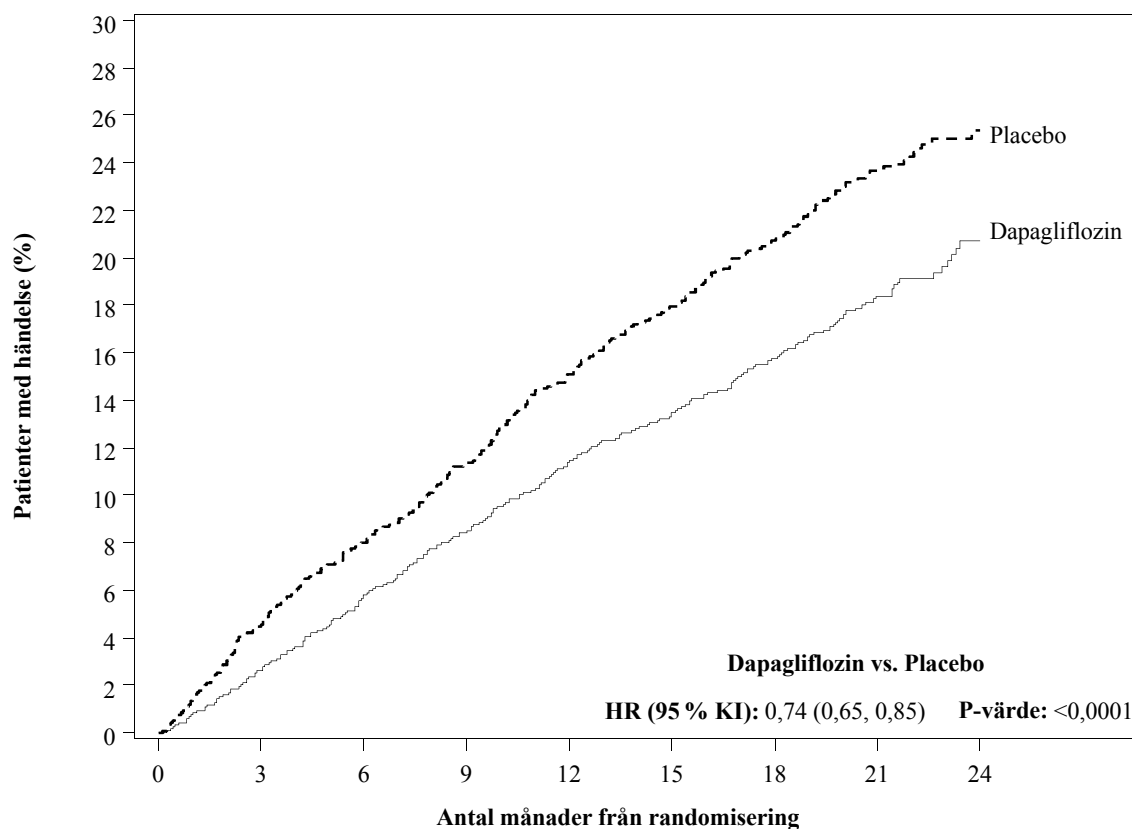
Vid baslinjen klassificerades 67,5 % av patienterna som NYHA klass II, 31,6 % som klass III och 0,9 % som klass IV. Median LVEF var 32 %, 56 % av fallen med hjärtsvikt var ischemiska, 36 % var icke ischemiska och 8 % var av okänd etiologi. I varje behandlingsgrupp hade 42 % av patienterna anamnes på diabetes mellitus typ 2 och ytterligare 3 % av patienterna i varje grupp var klassificerade att ha diabetes mellitus typ 2 baserat på $HbA1c \geq 6,5$ % vid både inskrivning och randomisering. Patienterna stod på standardbehandling; 94 % av patienterna behandlades med ACE-hämmare, ARB eller angiotensin-receptor-neprilysin-hämmare (ARNI, 11 %), 96 % med betablockerare, 71 % med mineralkortikoidreceptorantagonist (MRA), 93 % med diuretika och 26 % hade en implanterbar device.

Patienter med $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² vid inskrivningen inkluderades i studien. Genomsnittligt $eGFR$ var 66 ml/min/1,73 m², 41 % av patienterna hade $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² och 15 % hade $eGFR < 45$ ml/min/1,73 m².

Kardiovaskulär död och försämring av hjärtsvikt

Dapagliflozin var överlägset placebo när det gällde att förhindra det primära sammansatta effektmåttet av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller akutbesök för hjärtsvikt (HR 0,74 [95 % KI 0,65, 0,85], $p < 0,0001$). Effekten observerades tidigt och kvarstod under hela studietiden (figur 3).

Figur 3: Tid till första händelse av det sammansatta effektmåttet av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller akutbesök för hjärtsvikt



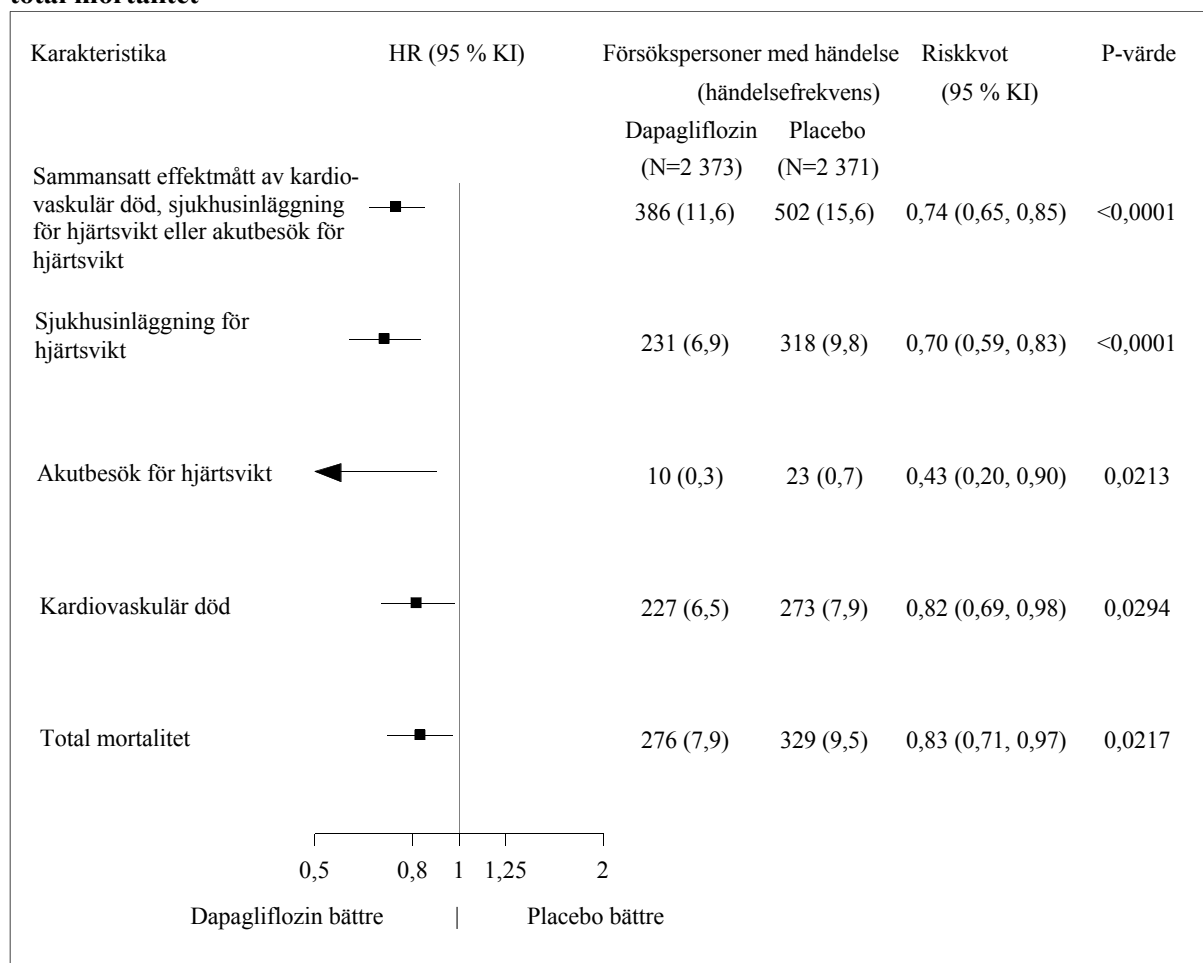
Riskpatienter

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

Ett akutbesök för hjärtsvikt definierades som en akut oplanerad bedömning av en läkare, t.ex. på en akutavdelning, och som krävde behandling för försämring av hjärtsvikt (annat än bara en ökning av orala diuretika). Riskpatienter är antalet patienter med risk i början av perioden.

Alla tre komponenterna i det primära sammansatta effektmåttet bidrog individuellt till behandlingseffekten (figur 4). Det var få akutbesök för hjärtsvikt.

Figur 4 Behandlingseffekter för det primära sammansatta effektmåttet, dess komponenter och total mortalitet



Ett akutbesök för hjärtsvikt definierades som en akut oplanerad bedömning av en läkare, t.ex. på en akutavdelning och som krävde behandling för försämring av hjärtsvikt (annat än bara en ökning av oral diuretika).

Antalet första händelser för de enskilda komponenterna är det faktiska antalet första händelser för varje komponent och motsvarar inte summan av antalet händelser i det sammansatta effektmåttet.

Händelsefrekvenserna presenteras som antalet försökspersoner med händelse per 100 patientår av uppföljning.

p-värden för enskilda komponenter och total mortalitet är nominella.

Dapagliflozin minskade också det totala antalet händelser av sjukhusinläggningar för hjärtsvikt (första och återkommande) och kardiovaskulär död; det var 567 händelser i dapagliflozingroupen jämfört med 742 händelser i placebogruppen (HRförhållande 0,75 [95 % KI 0,65, 0,88]; p=0,0002).

Behandlingsnyttan med dapagliflozin observerades hos patienter med hjärtsvikt, både med diabetes mellitus typ 2 och utan diabetes. Dapagliflozin minskade det primära sammansatta effektmåttet av incidensen av kardiovaskulär död och försämring av hjärtsvikt med en HR på 0,75 (95 % KI 0,63, 0,90) hos patienter med diabetes och 0,73 (95 % KI 0,60, 0,88) hos patienter utan diabetes.

Behandlingsnyttan med dapagliflozin över placebo på det primära effektmåttet var också konsekvent i andra nyckelgrupper, inklusive samtidig hjärtsviktsbehandling, njurfunktion (eGFR), ålder, kön och region.

Patientrapporterade resultat – hjärtsviktssymtom

Behandlingseffekten av dapagliflozin på hjärtsviktssymtom bedömdes med hjälp av Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS) som kvantifierar frekvensen av hjärtsviktssymtom och svårighetsgrad, inklusive trötthet, perifert ödem, dyspné och ortopné. Poängen sträcker sig från 0 till 100, där högre poäng representerar bättre hälsotillstånd.

Behandling med dapagliflozin resulterade i en statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull nytta jämfört med placebo vid symtom på hjärtsvikt, mätt som förändring från baslinjen vid månad 8 i

KCCQ-TSS, (Win Ratio 1,18 [95 % KI 1,11, 1,26]; $p < 0,0001$). Både symtomfrekvens och symtombörda bidrog till resultaten. Nyttan sågs både som förbättring av hjärtsviktssymtom och förebyggande av försämring av hjärtsviktssymtom.

I svarsanalyser var andelen patienter med kliniskt betydelsefull förbättring enligt KCCQ-TSS från baslinjen efter 8 månader, definierad som 5 poäng eller mer, högre för gruppen som behandlades med dapagliflozin jämfört med placebo. Andelen patienter som upplevde en kliniskt betydelsefull försämring, definierad som en sänkning med 5 poäng eller mer, var lägre för gruppen som behandlades med dapagliflozin jämfört med placebo. Nyttan som observerades med dapagliflozin kvarstod även när en högre poängskillnad för klinisk nytta tillämpades (tabell 12).

Tabell 12 Antal och procent av patienter med kliniskt betydelsefull förbättring och försämring enligt KCCQ-TSS vid 8 månader

Förändring från baslinjen vid 8 månader:	Dapagliflozin 10 mg n^a=2 086	Placebo n^a=2 062		
<i>Förbättring</i>	n (%) förbättrad^b	n (%) förbättrad^b	Oddsquot^c (95 % KI)	p- värde^f
≥ 5 poäng	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06, 1,22)	0,0002
≥ 10 poäng	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05, 1,22)	0,0018
≥ 15 poäng	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01, 1,19)	0,0300
<i>Försämring</i>	n (%) försämrade^d	n (%) försämrade^d	Oddsquot^e (95% KI)	p- värde^f
≥ 5 poäng	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78, 0,89)	<0,0001
≥ 10 poäng	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79, 0,92)	<0,0001

^a Antal patienter med en observerad KCCQ-TSS eller som dog före 8 månader.

^b Antal patienter som hade en observerad förbättring på minst 5, 10 eller 15 poäng från baslinjen. Patienter som dog före den angivna tidpunkten räknas som ej förbättrade.

^c Vid förbättring är oddsquot > 1 gynnsam för dapagliflozin 10 mg.

^d Antal patienter som hade en observerad försämring på minst 5 eller 10 poäng från baslinjen. Patienter som dog före den angivna tidpunkten räknas som försämrade.

^e Vid försämring är oddsquot < 1 gynnsam för dapagliflozin 10 mg.

^f p-värden är nominella.

Nefropati

Det var få händelser med det renala sammansatta effektmåttet (bekräftad bestående ≥ 50 % minskning av eGFR, ESRD, eller renal död); incidensen var 1,2 % i dapagliflozingruppen och 1,6 % i placebogruppen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för diabetes mellitus typ 2 och diabetes mellitus typ 1 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för dapagliflozin för alla grupper av den pediatrika populationen för att förebygga kardiovaskulära händelser hos patienter med kronisk hjärtsvikt (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Dapagliflozin absorberades snabbt och väl efter oral administrering. Maximala plasmakoncentrationer (C_{\max}) av dapagliflozin uppnåddes vanligtvis inom 2 timmar efter administrering vid fasta. Geometrisk medelvärden för C_{\max} och AUC_{τ} för dapagliflozin vid steady state efter doser på 10 mg dapagliflozin en gång dagligen var 158 ng/ml respektive 628 ng h/ml. Den absoluta orala biotillgängligheten av dapagliflozin efter administrering av en dos på 10 mg är 78 %. Vid administrering tillsammans med en fettrik måltid minskade C_{\max} för dapagliflozin med upp till 50 % och T_{\max} förlängdes med cirka 1 timme, men AUC förändrades inte jämfört med fasta. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt betydelsefulla. Forxiga kan därför administreras med eller utan mat.

Distribution

Dapagliflozin är proteinbundet till cirka 91 %. Proteinbindningen förändrades inte vid olika sjukdomstillstånd (t.ex. nedsatt njur- eller leverfunktion). Den genomsnittliga distributionsvolymen för dapagliflozin vid steady state var 118 liter.

Metabolism

Dapagliflozin metaboliseras i stor utsträckning, i första hand för att producera dapagliflozin 3-O-glukuronid, som är en inaktiv metabolit. Dapagliflozin 3-O-glukuronid eller andra metaboliter bidrar inte till de glukossänkande effekterna. Bildandet av dapagliflozin 3-O-glukuronid medieras av UGT1A9, ett enzym som finns i lever och njure, och CYP-medierad metabolism var en mindre viktig clearanceväg hos människa.

Eliminering

Den genomsnittliga terminala halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) för dapagliflozin var 12,9 timmar efter en oral engångsdos av dapagliflozin 10 mg till friska försöksdeltagare. Genomsnittlig total systemisk clearance av dapagliflozin som administrerats intravenöst var 207 ml/min. Dapagliflozin och relaterade metaboliter elimineras i första hand via urinutsöndring med mindre än 2 % som oförändrat dapagliflozin. Efter administrering av en dos 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin återfanns 96 %, varav 75 % i urin och 21 % i faeces. I faeces utsöndrades cirka 15 % av dosen som huvudmetabolit.

Linjäritet

Exponeringen för dapagliflozin ökade proportionellt med ökad dosering av dapagliflozin över intervallet 0,1 till 500 mg och dess farmakokinetik förändrades inte över tiden vid upprepad dosering en gång dagligen i upp till 24 veckor.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Vid steady state (20 mg dapagliflozin en gång dagligen i 7 dagar) hade försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 och lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (enligt bestämning av plasmaclearance av iohexol) en genomsnittlig systemisk exponering för dapagliflozin på 32 %, 60 % respektive 87 % högre än försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion. Utsöndringen av glukos i urinen under 24 timmar vid steady state var starkt beroende av njurfunktionen och 85, 52, 18 och 11 g glukos/dag utsöndrades av försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion eller lindrigt, måttligt respektive svårt nedsatt njurfunktion. Påverkan av hemodialys på exponering för dapagliflozin är inte känd.

Nedsatt leverfunktion

Hos försöksdeltagare med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B) var

genomsnittligt C_{\max} och AUC för dapagliflozin upp till 12 % respektive 36 % högre jämfört med friska matchade kontrollförsöksdeltagare. Dessa skillnader ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla. Hos försöksdeltagare med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) var genomsnittligt C_{\max} och AUC för dapagliflozin 40 % respektive 67 % högre än hos matchade friska kontroller.

Äldre (≥ 65 år)

Det finns ingen kliniskt betydelsefull ökning av exponeringen enbart baserat på ålder hos försöksdeltagare upp till 70 års ålder. En ökad exponering på grund av åldersrelaterad försämring av njurfunktionen kan emellertid förväntas. Det finns inte tillräckligt med data för att dra några slutsatser beträffande exponering av patienter > 70 års ålder.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken hos den pediatrika populationen har inte studerats.

Kön

Genomsnittligt AUC_{ss} för dapagliflozin hos kvinnor beräknades vara cirka 22 % högre än hos män.

Etnicitet

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i systemisk exponering mellan vita, svarta eller asiater.

Kroppsvikt

Exponering för dapagliflozin befanns minska med ökad vikt. Följaktligen kan lågviktiga patienter ha en något ökad exponering och patienter med hög vikt en något minskad exponering. Skillnaderna i exponering ansågs dock inte vara kliniskt betydelsefulla.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och fertilitet visade inte några särskilda risker för människa. Dapagliflozin inducerade inte tumörer, hos varken mus eller råttor, vid någon av de doser som utvärderades i två-åriga karcinogenicitetsstudier.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Direkt administrering av dapagliflozin till avvanda unga råttor och indirekt exponering under sen dräktighet (tidsperioder motsvarande den andra och tredje trimestern av graviditeten med avseende på njurens mognad hos människa) och digivning är associerade med ökad incidens och/eller svårighetsgrad av njurbäckendilatation och tubulär dilatation hos avkomman.

I en studie avseende juvenil toxicitet där dapagliflozin doserades direkt till unga råttor från den 21:a till den 90:e postnatala dagen rapporterades njurbäckendilatation och tubulär dilatation vid alla dosnivåer. Exponeringen av ungarna vid den lägsta testade dosen var ≥ 15 gånger maximal rekommenderad human dos. Dessa fynd var associerade med dosrelaterade ökning av njurvikten och makroskopisk förstoring av njuren som observerades vid alla doser. Njurbäckendilatationen och den tubulära dilatationen som observerades hos unga djur gick inte tillbaka helt inom den cirka 1 månad långa återhämningsperioden.

I en separat studie av pre- och postnatal utveckling doserades modersråttor från den 6:e gestationsdagen till den 21:a postnatala dagen, och ungarna exponerades indirekt *in utero* och under digivningen. (En satellitstudie genomfördes för att bedöma exponeringen för dapagliflozin i mjölk och av ungarna.) Ökad incidens eller svårighetsgrad av njurbäckendilatation observerades hos vuxen avkomma från behandlade mödrar, men bara vid den högsta testade dosen (associerad exponering för dapagliflozin av moder och ungar var 1 415 respektive 137 gånger högre än värdena hos människa vid maximal rekommenderad human dos). Ytterligare utvecklingstoxicitet var begränsad till dosrelaterad minskning av ungarernas kroppsvikt och observerades endast vid doser ≥ 15 mg/kg/dag (associerat med en exponering av ungarna som är ≥ 29 gånger högre än värdena hos människa vid maximal rekommenderad human dos). Evidens för toxicitet hos modern uppvisades endast vid den högsta testade dosen, och begränsades till en övergående minskning av kroppsvikt och

matkonsumtion vid dosen. Nivån för ingen observerad biverkning (NOAEL) för utvecklingstoxicitet, den lägsta testade dosen, är associerad med en maternell systemisk exponeringsmultipel som är cirka 19 gånger högre än värdet hos människa vid maximal rekommenderad human dos.

I ytterligare studier av embryo-fetal utveckling hos råttor och kaniner administrerades dapagliflozin i intervall som sammanföll med de viktigaste perioderna för organogenes hos varje ras. Varken toxicitet hos modern eller utvecklingstoxicitet observerades hos kaniner vid någon testad dos. Den högsta testade dosen är associerad med en systemisk exponeringsmultipel på cirka 1 191 gånger maximal rekommenderad human dos. Hos råttor var dapagliflozin varken embryoletal eller teratogen vid exponeringar på upp till 1 441 gånger maximal rekommenderad human dos.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460i)
Laktos
Kros повідon (E1202)
Kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar krävs för detta läkemedel.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/Alu-blisters
Förpackningsstorlekar om 14, 28 och 98 filmdragerade tabletter i icke perforerade kalenderblisters.
Förpackningsstorlekar om 30x1 och 90x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblisters.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 november 2012
Datum för den senaste förnyelsen: 28 augusti 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 10 mg dapagliflozin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 10 mg tablett innehåller 50 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Gula, bikonvexa, cirka 1,1 x 0,8 cm diagonalt diamantformade, filmdragerade tabletter med "10" inpräglad på ena sidan och "1428" inpräglad på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Diabetes mellitus typ 2

Forxiga är avsett för vuxna för behandling av otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som ett komplement till diet och motion

- som monoterapi när metformin inte anses lämplig på grund av intolerans.
- som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes mellitus typ 2.

För studieresultat vad gäller kombinationer med andra läkemedel, effekter på glykemisk kontroll och kardiovaskulära händelser, samt vilka populationer som har studerats, se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1.

Hjärtsvikt

Forxiga är avsett för vuxna för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Diabetes mellitus typ 2

Rekommenderad dos är 10 mg dapagliflozin en gång dagligen.

När dapagliflozin används i kombination med insulin eller en insulinsekretagog, såsom sulfonureid, kan en lägre dos av insulin eller insulinsekretagog övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hjärtsvikt

Rekommenderad dos är 10 mg dapagliflozin en gång dagligen.

I DAPA-HF-studien administrerades dapagliflozin tillsammans med andra hjärtsviktsbehandlingar (se avsnitt 5.1)

Särskilda populationer

Behandling av diabetes mellitus hos patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom den glykemiska effekten är beroende av njurfunktionen bör Forxiga inte initieras för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med glomerulär filtrationshastighet [GFR] < 60 ml/min och ska avbrytas vid stadigvarande GFR under 45 ml/min (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

Ingen dosjustering krävs med hänsyn till njurfunktion.

Behandling av hjärtsvikt hos patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs med hänsyn till njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Det finns begränsad erfarenhet av dapagliflozin för behandling av hjärtsvikt hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas en startdos på 5 mg. Om den tolereras väl, kan dosen ökas till 10 mg (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med diabetes mellitus typ 1

Forxiga 10 mg rekommenderas inte för behandling av hjärtsvikt hos patienter med diabetes mellitus typ 1 (se avsnitt 4.4).

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering rekommenderas baserat på ålder.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för dapagliflozin för barn i åldern 0 till < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Forxiga kan tas oralt en gång dagligen när som helst under dagen med eller utan mat. Tablettorna ska sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion

Behandling av diabetes mellitus

Den glykemiska effekten av dapagliflozin är beroende av njurfunktionen och effekten är reducerad hos patienter som har måttligt nedsatt njurfunktion och saknas sannolikt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2). Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min) fick en större andel av de patienter som behandlats med dapagliflozin biverkningar i form av ökning av kreatinin, fosfor, parathormon (PTH) och hypotoni, jämfört med placebo.

För att förbättra glykemisk kontroll vid behandling av diabetes mellitus bör Forxiga inte initieras hos patienter med GFR < 60 ml/min och ska avbrytas vid stadigvarande GFR under 45 ml/min. Forxiga har inte studerats vid svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) eller vid terminal njursjukdom

(ESRD).

Övervakning av njurfunktion rekommenderas enligt följande:

- innan behandling med dapagliflozin påbörjas och därefter minst en gång om året (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).
- innan behandling med samtidiga läkemedel påbörjas vilka kan reducera njurfunktionen och därefter regelbundet.
- vid njurfunktion med GFR < 60 ml/min, minst 2 till 4 gånger per år.

Behandling av hjärtsvikt

Det finns begränsad erfarenhet av dapagliflozin för behandling av hjärtsvikt hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min).

Hos patienter som behandlas med dapagliflozin för både hjärtsvikt och diabetes mellitus typ 2 bör ytterligare glukossänkande behandling övervägas om GFR sjunker stadigvarande under 45 ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier av patienter med nedsatt leverfunktion. Exponeringen för dapagliflozin ökar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Användning till patienter med risk för volymförlust och/eller hypotoni

På grund av sin verkningsmekanism ger dapagliflozin ökad diures vilket kan leda till den måttliga sänkning av blodtrycket som har observerats i kliniska studier (se avsnitt 5.1). Den kan vara mer uttalad hos patienter med mycket höga glukoskoncentrationer i blodet.

Försiktighet ska iaktas hos patienter för vilka ett blodtrycksfall inducerat av dapagliflozin kan utgöra en risk, såsom patienter som får blodtryckssänkande behandling med anamnes på hypotoni eller äldre patienter.

Vid tillstötande tillstånd som kan leda till volymförlust (t.ex. gastrointestinal sjukdom), rekommenderas noggrann övervakning av volymstatus (t.ex. kroppslig undersökning, blodtrycksmätningar, laborietester inklusive hematokrit och elektrolyter). Tillfälligt behandlingsavbrott av dapagliflozin rekommenderas för patienter som utvecklar dehydrering tills volymförlusten har korrigerats (se avsnitt 4.8).

Diabetesketoacidosis

Natriumglukosamtransportör 2 (SGLT2)-hämmare ska användas med försiktighet hos patienter med förhöjd risk för diabetesketoacidosis (DKA). Patienter som kan ha förhöjd risk för DKA är bland annat patienter med låg betacellsfunktionsreserv (t.ex. patienter med typ 1-diabetes, patienter med typ 2-diabetes med låg C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos vuxna (LADA) eller patienter med pankreatit i anamnesen), patienter med tillstånd som leder till begränsat födointag eller svår dehydrering, patienter för vilka insulindoserna är reducerade samt patienter med ökat insulinbehov på grund av akut medicinsk sjukdom, kirurgi eller alkoholmissbruk.

Risken för diabetesketoacidosis måste beaktas vid icke-specifika symtom som illamående, kräkningar, anorexi, buksmärta, ökad törst, andningssvårigheter, förvirring, onormal trötthet eller sömnhet. Patienterna bör utvärderas för ketoacidosis omedelbart om dessa symtom uppträder, oavsett blodglukosnivå.

Innan dapagliflozin sätts in, bör faktorer i patientens anamnes som kan predisponera för ketoacidosis beaktas.

Behandlingen ska avbrytas för patienter som är inlagda på sjukhus för större kirurgiska ingrepp eller

akuta allvarliga medicinska tillstånd. Provtagning av ketoner rekommenderas för dessa patienter. Mätning av ketonnivåer i blodet istället för urinen är att föredra. Behandlingen med dapagliflozin kan starta på nytt när ketonvärdena är normala och patientens tillstånd har stabiliserats.

Diabetes mellitus typ 2

Sällsynta fall av DKA, inklusive livshotande och fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med SGLT2-hämmare, inklusive dapagliflozin. Vissa fall var atypiska med endast måttligt förhöjda blodglukosvärden, under 14 mmol/l (250 mg/dl).

Hos patienter där DKA misstänks eller är diagnosticerat ska behandlingen med dapagliflozin avbrytas omedelbart.

Förnyad start av behandling med SGLT2-hämmare för patienter med tidigare DKA under behandling med SGLT2-hämmare rekommenderas inte, om inte någon annan tydligt avgörande orsak identifierats och åtgärdats.

Diabetes mellitus typ 1

I diabetes mellitus typ 1-studier med dapagliflozin rapporterades DKA med vanlig frekvens. Dapagliflozin 10 mg ska inte användas för behandling av patienter med typ 1-diabetes.

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

Fall av nekrotiserande fasciit i perineum (s.k. Fourniers gangrän) har rapporterats efter godkännande för försäljning hos kvinnliga och manliga patienter som tagit SGLT2-hämmare (se avsnitt 4.8). Detta är en sällsynt men allvarlig och potentiellt livshotande biverkning som kräver ett kirurgiskt akutgrepp och antibiotikabehandling.

Patienter ska rådas att söka läkarhjälp om de upplever en kombination av symtom som smärta, ömhet, erytem eller svullnad i genital- eller perinealområdet, tillsammans med feber eller sjukdomskänsla. Observera att urogenital infektion eller perineal abscess kan föregå nekrotiserande fasciit. Vid misstanke om Fourniers gangrän ska Forxiga sättas ut och omedelbar behandling (såsom antibiotika och kirurgisk debridering) sättas in.

Urinvägsinfektioner

Utsöndring av glukos i urinen kan vara associerat med en ökad risk för urinvägsinfektion. Därför ska ett tillfälligt avbrott av dapagliflozin övervägas vid behandling av pyelonefrit eller urosepsis.

Äldre (≥ 65 år)

Äldre patienter kan ha högre risk för volymförlust och det är mer sannolikt att de behandlas med diuretika.

Äldre patienter har ökad benägenhet att få nedsatt njurfunktion och/eller större sannolikhet att behandlas med blodtryckssänkande läkemedel som orsakar förändringar i njurfunktionen såsom angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) och angiotensin II typ 1-receptorblockerare (ARB). Samma rekommendationer för njurfunktion gäller för äldre patienter som för alla patienter (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1).

Hjärtsvikt

Erfarenhet med dapagliflozin i NYHA klass IV är begränsad.

Amputationer av nedre extremitet

En ökning av antalet fall av amputationer i de nedre extremiteterna (främst av tår) har observerats i kliniska långtidsstudier av diabetes mellitus typ 2 med SGLT2-hämmare. Det är inte känt om det utgör

en klasseffekt. Det är viktigt att ge patienter med diabetes råd om regelbunden förebyggande fotvård.

Laboratorieanalyser av urin

På grund av dess verkningsmekanism kommer patienter som tar Forxiga att få positivt glukostest på sin urin.

Laktos

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

Dapagliflozin kan öka den diuretiska effekten av tiazid och loopdiuretika och öka risken för dehydrering och hypotoni (se avsnitt 4.4).

Insulin och insulinsekretagoger

Insulin och insulinsekretagoger, såsom sulfonureider, orsakar hypoglykemi. Därför kan det krävas en lägre dos av insulin eller en insulinsekretagog för att minska risken för hypoglykemi när det används i kombination med dapagliflozin hos patienter med typ 2-diabetes (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Farmakokinetiska interaktioner

Metabolismen av dapagliflozin sker primärt via glukuronidkonjugering medierat av UDP-glukuronosyltransferas 1A9 (UGT1A9).

In vitro-studier har visat att dapagliflozin varken hämmade cytokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eller inducerade CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Därför förväntas dapagliflozin inte förändra metabolisk clearance av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av dessa enzymer.

Effekten av andra läkemedel på dapagliflozin

Interaktionsstudier som utförts på friska försöksdeltagare, där huvudsakligen engångsdoser använts, tyder på att farmakokinetiken hos dapagliflozin inte ändras av metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibos, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin.

Efter samtidig administrering av dapagliflozin tillsammans med rifampicin (en inducerare av olika aktiva transportörer och läkemedelsmetaboliserande enzymer) observerades 22 % minskning av systemisk exponering (AUC) för dapagliflozin, men utan någon kliniskt betydelsefull effekt på glukosutsöndringen i urinen under 24 timmar. Ingen dosjustering rekommenderas. Någon kliniskt relevant effekt tillsammans med andra inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) förväntas inte.

Efter samtidig administrering av dapagliflozin och mefenamsyra (en hämmare av UGT1A9) sågs 55 % ökning av den systemiska exponeringen för dapagliflozin, men utan någon kliniskt betydelsefull effekt på glukosutsöndringen i urin under 24 timmar. Ingen dosjustering rekommenderas.

Effekten av dapagliflozin på andra läkemedel

I interaktionsstudier som utförts på friska försöksdeltagare, där huvudsakligen engångsdoser använts, förändrade inte dapagliflozin farmakokinetiken hos metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (ett P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, ett

CYP2C9-substrat), eller de antikoagulatoriska effekterna av warfarin enligt mätning av INR. Kombinationen av en engångsdos av dapagliflozin 20 mg och simvastatin (ett CYP3A4-substrat) resulterade i en 19-procentig ökning av AUC för simvastatin och en 31-procentig ökning av AUC för simvastatinsyra. Ökningen av exponeringen för simvastatin och simvastatinsyra anses inte vara kliniskt relevant.

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

Övervakning av glykemisk kontroll med analys av 1,5-AG rekommenderas inte eftersom mätningar av 1,5-AG är otillförlitliga när det gäller att bedöma glykemisk kontroll hos patienter som tar SGLT2-hämmare. Användning av andra metoder för att övervaka glykemisk kontroll rekommenderas.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data om användning av dapagliflozin hos gravida kvinnor. Studier på råttor har påvisat toxicitet på njuren under dess utveckling under den tidsperiod som motsvarar den andra och tredje trimestern av graviditet hos människa (se avsnitt 5.3). Därför rekommenderas inte användning av dapagliflozin under graviditetens andra och tredje trimester.

När graviditet upptäcks ska behandling med dapagliflozin avbrytas.

Amning

Det är okänt om dapagliflozin och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data för djur har visat utsöndring av dapagliflozin/metaboliter i mjölk, samt farmakologiskt medierade effekter hos diande avkomma (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Dapagliflozin ska inte användas under amning.

Fertilitet

Effekten av dapagliflozin på fertiliteten hos människa har inte studerats. Hos han- och honråttor visade dapagliflozin inga effekter på fertiliteten vid någon av de doser som testades.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Forxiga har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska varnas för riskerna för hypoglykemi när dapagliflozin används i kombination med en sulfonureid eller insulin.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Diabetes mellitus typ 2

I de kliniska studierna på typ 2-diabetes har mer än 15 000 patienter behandlats med dapagliflozin.

Den primära bedömningen av säkerhet och tolerabilitet genomfördes i en förspecificerad poolad analys av 13 korttids- (upp till 24 veckor) placebokontrollerade studier med 2 360 försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg och 2 295 försöksdeltagare som behandlades med placebo.

I den kardiovaskulära utfallsstudien med dapagliflozin i diabetes mellitus typ 2 (DECLARE-studien,

se avsnitt 5.1) fick 8 574 patienter dapagliflozin 10 mg och 8 569 fick placebo med en medianduration för exponering på 48 månader. Den totala exponeringen för dapagliflozin motsvarade 30 623 patientår.

De vanligaste rapporterade biverkningarna i de kliniska studierna var genitala infektioner.

Hjärtsvikt

I den kardiovaskulära utfallsstudien med dapagliflozin hos patienter med hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (DAPA-HF-studien) behandlades 2 368 patienter med dapagliflozin 10 mg och 2 368 patienter behandlades med placebo med en medianduration för exponering på 18 månader. Patientpopulationen inkluderade patienter med och utan diabetes typ 2, samt patienter med eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Den övergripande säkerhetsprofilen för dapagliflozin hos patienter med hjärtsvikt överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för dapagliflozin.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har identifierats vid de placebokontrollerade kliniska studierna och övervakning efter marknadsföring. Ingen befanns vara dosrelaterad. Biverkningarna som listas nedan är indelade efter frekvens och organsystemklass (SOC). Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Biverkningar i placebo-kontrollerade kliniska studier^a och erfarenhet efter marknadsföring

Organsystem-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga*	Mindre vanliga**	Sällsynta	Mycket sällsynta
<i>Infektioner och infestationer</i>		Vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner ^{*,b,c} Urinvägsinfektion ^{*,b,d}	Svampinfektion ^{**}		Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän) ^{b,i}
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hypoglykemi (vid användning tillsammans med SU eller insulin) ^b		Volymförlust ^{b,c} Törst ^{**}	Diabetesketoacidosis (vid användning för diabetes mellitus typ 2) ^{b,i,k}	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Yrsel			
<i>Magtarmkanalen</i>			Förstoppning ^{**} Muntorrhet ^{**}		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Utslag ^l			Angioödem
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Ryggsmärta [*]			
<i>Njurar och urinvägar</i>		Dysuri Polyuri ^{*,f}	Nokturi ^{**}		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Vulvovaginal klåda ^{**} Genital klåda ^{**}		
<i>Undersökningar</i>		Förhöjt hematokrit ^g Sänkt renal kreatininclearance	Förhöjt blodkreatinin under initial behandling ^{**,b}		

Organsystem-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga*	Mindre vanliga**	Sällsynta	Mycket sällsynta
		under initial behandling ^b Dyslipidemi ^h	Förhöjd blodurea** Viktminskning**		

^aI tabellen visas (korttids-) data upp till 24 veckor oberoende av glykemisk förbättring.

^bSe respektive underavsnitt nedan för ytterligare information.

^cVulvovaginit, balanit och relaterade genitila infektioner omfattar t.ex. de fördefinierade föredragna termerna (preferred terms): vulvovaginal mykotisk infektion, vaginal infektion, balanit, genital svampinfektion, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginit, candida balanit, genital candidiasis, genital infektion, genital infektion hos män, penisinfektion, vulvit, bakteriell vaginit, vulvaabscess.

^dUrinvägsinfektion omfattar följande föredragna termer (preferred terms), ordnade efter rapporteringsfrekvens: urinvägsinfektion, cystit, *Escherichia*-infektion i urinvägarna, urogenital infektion, pyelonefrit, trigonit, uretrit, njurinfektion och prostatit.

^eVolymförlust omfattar, t.ex. de fördefinierade föredragna termerna (preferred terms): dehydrering, hypovolemi, hypotoni.

^fPolyuri omfattar de föredragna termerna (preferred terms): pollakiuri, polyuri, ökad urinproduktion.

^gGenomsnittliga förändringar från baslinjen för hematokrit var 2,30 % för dapagliflozin 10 mg jämfört med -0,33 % för placebo. Hematokritvärden på > 55 % rapporterades hos 1,3 % av försöksdeltagarna som behandlades med dapagliflozin 10 mg och 0,4 % av försöksdeltagarna som fick placebo.

^hGenomsnittlig procentuell förändring från baslinjen för dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo var: total kolesterol 2,5 % respektive 0,0 %; HDL-kolesterol 6,0 % respektive 2,7 %; LDL-kolesterol 2,9 % respektive -1,0 %; triglycerider -2,7 % respektive -0,7 %.

ⁱSe avsnitt 4.4

^jBiverkningen identifierades genom övervakning efter godkännande för försäljning. Utslag inkluderar följande föredragna termer, listade i frekvensordning i kliniska studier: utslag, generaliserat utslag, pruritiskt utslag, makulärt utslag, makulo-papulärt utslag, pustulärt utslag, vesikulärt utslag och erytematöst utslag. I kliniska studier med aktiva kontroller och placebokontroller (dapagliflozin, N = 5 936, Alla kontroller, N = 3 403) var frekvensen för utslag likartad med frekvenserna för dapagliflozin (1,4 %) respektive alla kontroller (1,4 %).

^kRapporterat i den kardiovaskulära utfallsstudien hos patienter med typ 2-diabetes (DECLARE). Frekvensen är baserad på årlig förekomst.

*Rapporterat hos ≥ 2 % av försöksdeltagarna och ≥ 1 % fler och hos minst tre fler försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo.

**Rapporterades av prövaren såsom eventuellt relaterat till, sannolikt relaterat till eller relaterat till studiebehandlingen och rapporterades hos $\geq 0,2$ % av försöksdeltagarna och $\geq 0,1$ % fler och hos minst tre fler försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vulvovaginit, balanit och relaterade genitila infektioner

I sammanlagda säkerhetsdata från de 13 studierna rapporterades vulvovaginit, balanit och relaterade genitila infektioner hos 5,5 % och 0,6 % av försöksdeltagarna som fått dapagliflozin 10 mg respektive placebo. De flesta infektioner var lindriga till måttliga, och försöksdeltagarna svarade på initial standardbehandling och ledde sällan till att behandling med dapagliflozin avbröts. Dessa infektioner förekom oftare hos kvinnor (8,4 % och 1,2 % för dapagliflozin respektive placebo), och det var mer sannolikt att försöksdeltagare som tidigare hade haft infektion fick en återkommande infektion.

I DECLARE-studien var antalet patienter med genitila infektioner som allvarliga biverkningar få och balanserade; 2 patienter i var och en av grupperna med dapagliflozin och placebo.

I DAPA-HF-studien rapporterade ingen patient i dapagliflozingruppen allvarliga biverkningar med genitila infektioner och en rapporterades i placebogruppen. Det var 7 (0,3 %) patienter med biverkningar som ledde till avbrott på grund av genitila infektioner i dapagliflozingruppen och ingen i placebogruppen.

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

Fall av Fourniers gangrän har rapporterats efter godkännande för försäljning hos patienter som tagit SGLT2-hämmare, inklusive dapagliflozin (se avsnitt 4.4).

I DECLARE-studien med 17 160 patienter med diabetes mellitus typ 2 med en medianduration för exponering på 48 månader, rapporterades totalt 6 fall med Fourniers gangrän, ett i dapagliflozin-gruppen och 5 i placebo-gruppen.

Hypoglykemi

Frekvensen av hypoglykemi var beroende av vilken bakgrundsbehandling som användes i de kliniska studierna av diabetes mellitus.

När det gäller studier av dapagliflozin som monoterapi, som tillägg till metformin eller som tillägg till sitagliptin (med eller utan metformin), var frekvensen av lindriga hypoglykemier likartad (< 5 %) mellan behandlingsgrupperna, inklusive placebo upp till 102 veckors behandling. I samtliga studier var svåra händelser av hypoglykemi mindre vanliga och jämförbara mellan grupperna som behandlades med dapagliflozin eller placebo. I studier med tillägg till sulfonureid och tillägg till insulinbehandling var frekvensen av hypoglykemi högre (se avsnitt 4.5).

I en studie av tillägg till glimepirid, vid vecka 24 och vecka 48, rapporterades oftare lindriga episoder av hypoglykemi i gruppen som behandlades med dapagliflozin 10 mg plus glimepirid (6,0 % respektive 7,9 %) än i gruppen som behandlades med placebo plus glimepirid (2,1 % respektive 2,1 %).

I en studie av tillägg till insulin rapporterades episoder av svår hypoglykemi hos 0,5 % och 1,0 % av de försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg plus insulin vid vecka 24 respektive 104, och hos 0,5 % av de försöksdeltagare som behandlades med placebo plus insulin vid vecka 24 och 104. Vid vecka 24 och 104 rapporterades episoder av lindrig hypoglykemi hos 40,3 % respektive 53,1 % av de försöksdeltagare som fick dapagliflozin 10 mg plus insulin och hos 34,0 % och 41,6 % av de försöksdeltagare som fick placebo plus insulin.

I en studie av tillägg till metformin och en sulfonureid, i upp till 24 veckor, rapporterades inga episoder av allvarlig hypoglykemi. Lindriga episoder av hypoglykemi rapporterades hos 12,8 % av de försöksdeltagare som fick dapagliflozin 10 mg plus metformin och en sulfonureid och hos 3,7 % av de försöksdeltagare som fick placebo plus metformin och en sulfonureid.

I DECLARE-studien observerades ingen förhöjd risk för allvarlig hypoglykemi med dapagliflozinbehandling jämfört med placebo. Händelser av allvarlig hypoglykemi rapporterades hos 58 (0,7 %) patienter behandlade med dapagliflozin och 83 (1,0 %) patienter behandlade med placebo.

I DAPA-HF-studien rapporterades händelser av allvarlig hypoglykemi hos 4 (0,2 %) patienter i både dapagliflozin- och placebogruppen och observerades endast hos patienter med diabetes mellitus typ 2.

Volymförlust

I sammanlagda säkerhetsdata från de 13 studierna rapporterades reaktioner som tyder på volymförlust (inklusive rapporter om dehydrering, hypovolemi eller hypotoni) hos 1,1 % och 0,7 % av försöksdeltagarna som fått dapagliflozin 10 mg respektive placebo; allvarliga reaktioner inträffade hos < 0,2 % av försöksdeltagarna jämnt fördelade mellan dapagliflozin 10 mg och placebo (se avsnitt 4.4).

I DECLARE-studien var antalet patienter med händelser som tyder på volymförlust balanserade mellan de två behandlingsgrupperna: 213 (2,5 %) och 207 (2,4 %) i dapagliflozin- respektive placebogruppen. Allvarliga biverkningar rapporterades hos 81 (0,9 %) och 70 (0,8 %) patienter i dapagliflozin- respektive placebogruppen. Händelserna var generellt balanserade mellan behandlingsgrupperna i undergrupperna för ålder, användning av diuretikum, blodtryck och användning av angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare)/angiotensin II typ 1-receptorblockerare (ARB). Hos patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² vid baslinjen förekom 19 händelser med allvarliga biverkningar som tyder på volymförlust i dapagliflozingruppen och 13 händelser i placebogruppen.

I DAPA-HF-studien var antalet patienter med händelser som tyder på volymförlust 170 (7,2 %) i

dapagliflozingruppen och 153 (6,5 %) i placebogrupper. Det var färre patienter med allvarliga symtom som tydde på volymförlust i dapagliflozingruppen (23 [1,0 %]) jämfört med placebogrupper (38 [1,6 %]). Resultaten var liknande oberoende av förekomst av diabetes vid baslinje och baslinje för eGFR.

Diabetesketoacidosis vid diabetes mellitus typ 2

I DECLARE-studien med en median duration för exponering på 48 månader rapporterades händelser av DKA hos 27 patienter i dapagliflozin 10 mg-gruppen och 12 patienter i placebogrupper. Händelserna inträffade jämnt fördelade över studieperioden. Av de 27 patienterna med DKA-händelser i dapagliflozingruppen behandlades 22 patienter samtidigt med insulin vid tillfället för händelsen. Utlösande faktorer för DKA var som förväntade i en diabetes mellitus typ 2-population (se avsnitt 4.4).

I DAPA-HF-studien rapporterades händelser av DKA hos 3 patienter med diabetes mellitus typ 2 i dapagliflozingruppen och inga i placebogrupper.

Urinvägsinfektioner

I sammanlagda säkerhetsdata från de 13 studierna rapporterades urinvägsinfektioner oftare för dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo (4,7 % respektive 3,5 %, se avsnitt 4.4). De flesta infektioner var lindriga till måttliga, och försöksdeltagarna svarade på en initial standardbehandling och ledde sällan till att behandling med dapagliflozin avbröts. Dessa infektioner förekom oftare hos kvinnor och det var mer sannolikt att försöksdeltagare som tidigare hade haft infektion fick en återkommande infektion.

I DECLARE-studien rapporterades allvarliga händelser av urinvägsinfektion mer sällan för dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo, 79 (0,9 %) händelser respektive 109 (1,3 %) händelser.

I DAPA-HF-studien var antalet patienter med allvarliga biverkningar med urinvägsinfektioner 14 (0,6 %) i dapagliflozingruppen och 17 (0,7 %) i placebogrupper. Det var 5 (0,2 %) patienter med biverkningar som ledde till avbrott på grund av urinvägsinfektioner i både dapagliflozin- och placebogrupper.

Förhöjt kreatininvärde

Biverkningar relaterade till förhöjt kreatininvärde har angetts i grupper (t.ex. sänkt renal kreatininclearance, nedsatt njurfunktion, förhöjt blodkreatinin och sänkt glomerulär filtrationshastighet). I sammanlagda säkerhetsdata från de 13 studierna rapporterades dessa grupper av biverkningar hos 3,2 % av patienterna som fick dapagliflozin 10 mg och 1,8 % av patienterna som fick placebo. Hos patienter med normal njurfunktion eller lindrigt nedsatt njurfunktion (baslinje för $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m²) rapporterades dessa grupper av biverkningar hos 1,3 % av patienterna som fick dapagliflozin 10 mg och 0,8 % av patienterna som fick placebo. Biverkningarna förekom oftare hos patienter vars baslinje för $eGFR \geq 30$ och < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % för dapagliflozin 10 mg och 9,3 % för placebo).

Fortsatt utvärdering av patienter med njurrelaterade biverkningar visade att de flesta förändringarna av serumkreatininvärdet var $\leq 0,5$ mg/dl jämfört med baslinjen. Kreatininökningarna var i allmänhet övergående vid fortsatt behandling eller reversibla efter utsatt behandling.

I DECLARE-studien, som inkluderade äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion ($eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²), minskade eGFR över tid i båda behandlingsgrupperna. Efter 1 år var genomsnittligt eGFR något lägre och efter 4 år var genomsnittligt eGFR något högre i dapagliflozingruppen jämfört med placebogrupper.

I DAPA-HF-studien minskade eGFR över tid i både dapagliflozingruppen och placebogrupper. Den initiala minskningen av genomsnittligt eGFR var $-4,3$ ml/min/1,73 m² i dapagliflozingruppen och $-1,1$ ml/min/1,73 m² i placebogrupper. Vid 20 månader var förändringen av eGFR från baslinjen lika mellan behandlingsgrupperna: $-5,3$ ml/min/1,73 m² för dapagliflozin och $-4,5$ ml/min/1,73 m² för placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Dapagliflozin visade ingen toxicitet på friska försöksdeltagare vid orala engångsdoser på upp till 500 mg (50 gånger maximal rekommenderad human dos). Dessa försöksdeltagare hade detekterbart glukos i urinen under en dosrelaterad tidsperiod (minst 5 dagar för dosen på 500 mg), utan några rapporter om dehydrering, hypotoni eller rubbningar i elektrolytbalansen, och utan någon kliniskt betydelsefull påverkan på QTc-intervallet. Incidensen av hypoglykemi liknade den för placebo. I kliniska studier där doser en gång dagligen på upp till 100 mg (10 gånger maximal rekommenderad human dos) administrerades under två veckor till friska försöksdeltagare och försöksdeltagare med typ 2-diabetes var incidensen av hypoglykemi något högre än för placebo och var inte dosrelaterad. Frekvensen av biverkningar inklusive dehydrering och hypotoni var liknande den vid placebo, och det fanns inga kliniskt betydelsefulla dosrelaterade förändringar av laboratorieparametrar, inklusive serumelektrolyter och biomarkörer för njurfunktion.

Om en överdos inträffar ska lämplig understödande behandling sättas in och bestämmas utifrån patientens kliniska status. Avlägsnande av dapagliflozin genom hemodialys har inte studerats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, natriumglukosamtransportör 2 (SGLT2) hämmare, ATC-kod: A10BK01

Verkningsmekanism

Dapagliflozin är en potent (K_i : 0,55 nM), selektiv och reversibel hämmare av SGLT2.

Hämning av SGLT2 med dapagliflozin minskar återabsorptionen av glukos från den glomerulära filtrationen i proximala renala tubuli med en samtidig minskning av återabsorption av natrium som leder till utsöndring av glukos via urinen och osmotisk diures. Dapagliflozin ökar därför tillförseln av natrium till distala tubuli, vilket antas öka tubuloglomerulär feedback och minska intraglomerulärt tryck. Detta i kombination med osmotisk diures leder till en minskning av volymöverbelastning, minskat blodtryck och lägre pre- och afterload, vilket kan ha fördelaktiga effekter på kardiell remodelering. Andra effekter inkluderar en ökning av hematokrit och minskning av kroppsvikt. De kardiella fördelarna med dapagliflozin är inte enbart beroende av den blodglukossänkande effekten och är inte begränsade till patienter med diabetes, vilket visas i DAPA-HF-studien.

Dapagliflozin förbättrar plasmaglukosnivåerna både vid fasta och postprandiellt genom att minska återabsorptionen av glukos i njurarna, vilket leder till utsöndring av glukos via urinen. Denna glukosutsöndring (glukuretisk effekt) observeras efter den första dosen, fortsätter under det 24 timmar långa doseringsintervallet och bibehålls under behandlingens varaktighet. Mängden glukos som avlägsnas via njuren genom den här mekanismen är beroende av blodglukoskoncentrationen och GFR. Således har dapagliflozin låg benägenhet att orsaka hypoglykemi hos personer med normalt blodglukos. Dapagliflozin minskar inte den normala endogena glukosproduktionen som respons på hypoglykemi. Dapagliflozin verkar oberoende av insulinsekretion och insulineffekt. I kliniska studier med dapagliflozin har en förbättring vid bedömning med homeostasmodellen av betacellsfunktion (HOMA-betacell) observerats.

SGLT2 uttrycks selektivt i njuren. Dapagliflozin hämmar inte andra glukotransportörer som är viktiga för glukotransport till perifera vävnader och är > 1 400 gånger mer selektivt för SGLT2 jämfört med SGLT1, den viktigaste transportören i tarmen ansvarig för glukosabsorption.

Farmakodynamisk effekt

En ökning av mängden glukos som utsöndras i urinen observerades hos friska försöksdeltagare och hos försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 efter administrering av dapagliflozin. Cirka 70 g glukos utsöndrades i urinen per dag (motsvarande 280 kcal/dag) vid en dos på 10 mg dapagliflozin per dag hos försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 under 12 veckor. Evidens för bibehållen glukosutsöndring observerades hos försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 som fick dapagliflozin 10 mg/dag i upp till två år.

Denna glukosutsöndring i urinen med dapagliflozin leder även till osmotisk diures och ökad urinvolym hos försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2. Ökningen av urinvolymen hos försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 som behandlats med dapagliflozin 10 mg kvarstod vid 12 veckor och uppgick till cirka 375 ml/dag. Ökningen av urinvolym var associerad med en liten och övergående ökning av natriumutsöndring i urinen som inte var associerad med förändringar av natriumkoncentrationen i serum.

Även utsöndringen av urinsyra i urinen ökades kortvarigt (i 3-7 dagar) och åtföljdes av en bibehållen minskning av urinsyrakoncentrationen i serum. Vid 24 veckor uppgick minskningen av urinsyrakoncentrationen i serum till mellan -48,3 och -18,3 mikromol/l (-0,87 till -0,33 mg/dl).

Klinisk effekt och säkerhet

Diabetes mellitus typ 2

Både förbättring av glykemisk kontroll och reduktion av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet ingår i behandlingen av typ 2-diabetes.

Fjorton dubbelblinda, randomiserade, kontrollerade kliniska studier utfördes med 7 056 försöksdeltagare med typ 2-diabetes för att utvärdera den glykemiska effekten och säkerheten hos Forxiga; 4 737 försöksdeltagare i dessa studier behandlades med dapagliflozin. Tolv studier hade en behandlingsperiod som varade i 24 veckor, 8 med långsiktiga förlängningar från 24 till 80 veckor (upp till en total studielängd på 104 veckor), en studie hade en behandlingsperiod på 28 veckor och en studie varade i 52 veckor med långtidsförlängningar på 52 och 104 veckor (en total studielängd på 208 veckor). Den genomsnittliga varaktigheten för diabetes låg mellan 1,4 och 16,9 år. Femtio procent (50 %) hade lindrigt nedsatt njurfunktion och 11 % hade måttligt nedsatt njurfunktion. Femtio procent (51 %) av försöksdeltagarna var män, 84 % var vita, 8 % var asiater, 4 % var svarta och 4 % tillhörde andra etniska grupper. Åttio procent (81 %) av försöksdeltagarna hade ett BMI (body mass index) på ≥ 27 . Vidare genomfördes två placebokontrollerade studier som varade i 12 veckor på patienter med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes och hypertoni.

En kardiovaskulär utfallsstudie (DECLARE) utfördes med dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo i 17 160 patienter med diabetes mellitus typ 2 med eller utan etablerad kardiovaskulär sjukdom för att utvärdera effekten på kardiovaskulära och renala händelser.

Glykemisk kontroll

Monoterapi

En dubbelblind, placebokontrollerad studie som varade i 24 veckor (med en ytterligare förlängningsperiod) genomfördes för att utvärdera säkerheten och effekten av monoterapi med Forxiga hos försöksdeltagare med otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2. Behandling med dapagliflozin en gång dagligen resulterade i statistiskt signifikanta ($p < 0,0001$) minskningar av HbA1c jämfört med placebo (tabell 2).

Under förlängningsperioden kvarstod HbA1c-minskningarna till

vecka 102 (-0,61 % respektive -0,17 % justerad genomsnittlig förändring från ursprungsvärdet för dapagliflozin 10 mg och placebo).

Tabell 2. Resultat vid vecka 24 (LOCF^a) av en placebokontrollerad studie av dapagliflozin som monoterapi

	Monoterapi	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Baslinje (medelvärde)	8,01	7,79
Ändring från baslinje ^c	-0,89	-0,23
Skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Försöksdeltagare (%) som uppnådde: HbA1c < 7 %		
Justerad för baslinje	50,8 [§]	31,6
Kroppsvikt (kg)		
Baslinje (medelvärde)	94,13	88,77
Ändring från baslinje ^c	-3,16	-2,19
Skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-0,97 (-2,20, -0,25)	

^aLOCF: Sist utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling)

^bAlla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av läkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden

^cMinstakvadratmedelvärde justerat för baslinje

*p-värde < 0,0001 jämfört med placebo

[§]Ej utvärderad för statistisk signifikans som ett resultat av den sekventiella testproceduren för sekundära endpoint

Tilläggs kombinationsbehandling

I en 52 veckor lång, aktivt kontrollerad non-inferiority-studie (med förlängningsperioder på 52 och 104 veckor) utvärderades Forxiga som tilläggsbehandling till metformin jämfört med en sulfonureid (glipizid) som tilläggsbehandling till metformin hos försöksdeltagare med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c > 6,5 % och ≤ 10 %). Resultaten visade en liknande genomsnittlig sänkning av HbA1c från baslinjen till vecka 52 som för glipizid, och således påvisades ekvivalens (tabell 3). Vid vecka 104 var den justerade genomsnittliga förändringen från baslinjen av HbA1c -0,32 % för dapagliflozin och -0,14 % för glipizid. Vid vecka 208 var den justerade genomsnittliga förändringen från baslinjen av HbA1c -0,10 % för dapagliflozin och 0,20 % för glipizid. Vid vecka 52, 104 och 208 var andelen försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin (3,5 %, 4,3 % respektive 5,0 %) och som upplevde minst en händelse av hypoglykemi påtagligt lägre än motsvarande andel i gruppen som behandlades med glipizid (40,8 %, 47,0 % respektive 50,0 %). Andelen försöksdeltagare som var kvar i studien vid vecka 104 och vecka 208 var 56,2 % respektive 39,7 % för den grupp som behandlades med dapagliflozin och 50,0 % respektive 34,6 % för den grupp som behandlades med glipizid.

Tabell 3. Resultat vid vecka 52 (LOCF^a) i en aktivt kontrollerad studie där dapagliflozin jämfördes med glipizid som tillägg till metformin

Parameter	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Baslinje (medelvärde)	7,69	7,74
Ändring från baslinje ^c	-0,52	-0,52
Skillnad från glipizid + metformin ^c (95 % KI)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Kroppsvikt (kg)		
Baslinje (medelvärde)	88,44	87,60
Ändring från baslinje ^c	-3,22	1,44
Skillnad från glipizid + metformin ^c (95 % KI)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^aLOCF: Sista utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling)

^bRandomiserade och behandlade försöksdeltagare med mätning vid baslinjen och minst en mätning av effekt efter baslinjen

^cMinstakvadratmedelvärde justerat för baslinje

^dEkvivalent med glipizid + metformin

*p-värde < 0,0001

Dapagliflozin som tillägg till antingen metformin, glimepirid, metformin och en sulfonureid, sitagliptin (med eller utan metformin) eller insulin resulterade i statistiskt signifikanta sänkningar av HbA1c vid 24 veckor jämfört med försöksdeltagare som fick placebo (p < 0,0001; tabell 4, 5 och 6).

De sänkningar av HbA1c som observerades vid vecka 24 kvarstod i tilläggsstudierna (glimepirid och insulin) vid 48 veckors data (glimepirid) och upp till 104 veckors data (insulin). Vid vecka 48, när de gavs som tillägg till sitagliptin (med eller utan metformin), var den justerade genomsnittliga förändringen från baslinjen för dapagliflozin 10 mg och placebo -0,30 % respektive 0,38 %. För studien av tillägg till metformin kvarstod HbA1c-sänkningarna till vecka 102 (-0,78 % respektive 0,02 % justerad genomsnittlig förändring från baslinjen för 10 mg och placebo). Vid vecka 104 var HbA1c-sänkningarna för insulin (med eller utan ytterligare orala glukossänkande läkemedel) -0,71 % och -0,06 % justerad genomsnittlig förändring från baslinjen för dapagliflozin 10 mg respektive placebo. Vid vecka 48 och 104 förblev insulindosen stabil jämfört med utgångsdosen hos de försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg i en genomsnittlig dos på 76 IE/dag. I placebogruppen fanns en genomsnittlig ökning på 10,5 IE/dag och 18,3 IE/dag från baslinjen (genomsnittlig medeldos på 84 och 92 IE/dag) vid vecka 48 respektive 104. Andelen försöksdeltagare som var kvar i studien vid vecka 104 var 72,4 % för den grupp som behandlades med dapagliflozin 10 mg och 54,8 % för placebogruppen.

Tabell 4. Resultat av 24 veckors (LOCF^a) placebokontrollerade studier av dapagliflozin som tillägg till metformin eller sitagliptin (med eller utan metformin)

	Tilläggskombination			
	Metformin ¹		DPP-4-hämmare (sitagliptin ²) ± metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Baslinje (medelvärde)	7,92	8,11	7,90	7,97
Ändring från baslinje ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Skillnad från placebo ^c	-0,54*		-0,48*	
(95 % KI)	(-0,74, -0,34)		(-0,62, -0,34)	
Försöksdeltagare (%) som uppnådde: HbA1c <7 %				
Justerad för baslinje	40,6**	25,9		
Kroppsvikt (kg)				
Baslinje (medelvärde)	86,28	87,74	91,02	89,23
Ändring från baslinje ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Skillnad från placebo ^c	-1,97*		-1,89*	
(95 % KI)	(-2,63, -1,31)		(-2,37, -1,40)	

¹Metformin ≥1 500 mg/dag; ²sitagliptin 100 mg/dag

^aLOCF: Sista utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling)

^bAlla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av läkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden

^cMinstakvadratmedelvärde justerat för baslinje

*p-värde <0,0001 jämfört med placebo + oralt glukossänkande läkemedel

**p-värde <0,05 jämfört med placebo + oralt glukossänkande läkemedel

Tabell 5. Resultat av 24 veckors placebokontrollerade studier av dapagliflozin som tillägg till sulfonureid (glimepirid) eller metformin och en sulfonureid

	Tilläggskombination			
	Sulfonureid (glimepirid ¹)		Sulfonureid + metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Baslinje (medelvärde)	8,07	8,15	8,08	8,24
Ändring från baslinje ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-0,68* (-0,86; -0,51)		-0,69* (-0,89; -0,49)	
Försöksdeltagare (%) som uppnådde: HbA1c <7 % (LOCF)^d				
Justerad för baslinje	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Kroppsvikt (kg) (LOCF)^d				
Baslinje (medelvärde)	80,56	80,94	88,57	90,07
Ändring från baslinje ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-1,54* (-2,17; -0,92)		-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹glimepirid 4 mg/dag; ²Metformin (formuleringar med omedelbar eller förlängd frisättning) \geq 1 500 mg/dag plus högsta tolererade dos, som måste vara minst hälften av högsta dosen, av en sulfonureid i minst 8 veckor före rekrytering.

^aRandomiserade och behandlade patienter med baslinje och minst 1 mätning av effekt efter studiestart.

^bKolumn 1 och 2, HbA1c analyserades med hjälp av LOCF (se fotnot d); kolumn 3 och 4, HbA1c analyserades med hjälp av LRM (se fotnot e)

^cMinstakvadratmedelvärde justerat för baslinje

^dLOCF: Sist utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling)

^eLRM: Analys av longitudinellt upprepade mätningar

*p-värde <0,0001 jämfört med placebo + oralt(a) glukossänkande läkemedel

Tabell 6. Resultat vid vecka 24 (LOCF^a) i en placebokontrollerad studie av dapagliflozin i kombination med insulin (enbart eller tillsammans med orala glukossänkande läkemedel)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± orala glukossänkande läkemedel²	Placebo + insulin ± orala glukossänkande läkemedel²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Baslinjen (medelvärde)	8,58	8,46
Ändring från baslinje ^c	-0,90	-0,30
Skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Kroppsvikt (kg)		
Baslinjen (medelvärde)	94,63	94,21
Ändring från baslinje ^c	-1,67	0,02
Skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Genomsnittlig daglig insulindos (IE)¹		
Baslinjen (medelvärde)	77,96	73,96
Ändring från baslinje ^c	-1,16	5,08
Skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Försöksdeltagare med en genomsnittlig daglig sänkning av insulindosen på minst 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Sista utförda observation (före eller på datumet för den första upptitreringen av insulin, om nödvändigt)

^bAlla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av läkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden

^cMinstakvadratmedelvärde justerat för baslinje och närvaro av oralt glukossänkande läkemedel

*p-värde < 0,0001 jämfört med placebo + insulin ± oralt glukossänkande läkemedel

**p-värde < 0,05 jämfört med placebo + insulin ± oralt glukossänkande läkemedel

¹Upptitrering av insulinregim (inklusive kortverkande och medellångverkande insulin samt basinsulin) tilläts bara om försöksdeltagarna uppfyllde de fördefinierade FPG-kriterierna.

²Femtio procent av försöksdeltagarna stod på monoterapi med insulin vid baslinjen; 50 % stod på en eller två orala glukossänkande läkemedel förutom insulin: av den senare gruppen stod 80 % på enbart metformin, 12 % stod på metformin- plus sulfonureidbehandling och de övriga stod på andra orala glukossänkande läkemedel.

I kombination med metformin för läkemedelsnaiva patienter

Totalt 1 236 läkemedelsnaiva patienter med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes (HbA1c \geq 7,5 % och \leq 12 %) deltog i två studier med aktiv kontroll som pågick i 24 veckor för att utvärdera effekten och säkerheten för dapagliflozin (5 mg eller 10 mg) i kombination med metformin hos läkemedelsnaiva patienter jämfört med behandling med monokomponenterna.

Behandling med dapagliflozin 10 mg i kombination med metformin (upp till 2 000 mg per dag) gav signifikanta förbättringar av HbA1c jämfört med de enskilda komponenterna (tabell 7), och ledde till större sänkningar av FPG (jämfört med de enskilda komponenterna) och kroppsvikt (jämfört med metformin).

Tabell 7. Resultat vid vecka 24 (LOCF^a) i en aktivt kontrollerad studie av dapagliflozin och metformin som kombinationsbehandling för läkemedelsnaiva patienter

	Dapagliflozin 10 mg +	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
Parameter	metformin		
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Baslinje (medelvärde)	9,10	9,03	9,03
Ändring från baslinje ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Skillnad från dapagliflozin ^c (95 % KI)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Skillnad från metformin ^c (95 % KI)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

^aLOCF: sist utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling).

^bAlla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av det dubbelblinda studieläkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden.

^cMinstakvadratmedelvärde justerat för baslinje.

*p-värde <0,0001.

Kombinationsbehandling med exenatid depot

I en 28-veckors, dubbelblind studie kontrollerad med aktiv komparator, jämfördes kombinationen av dapagliflozin och exenatid depot (en GLP-1-receptoragonist) med enbart dapagliflozin och enbart exenatid depot hos patienter med inadekvat glykemisk kontroll på enbart metformin (HbA1c \geq 8 % och \leq 12 %). Alla behandlingsgrupper hade en reduktion av HbA1c jämfört med baslinjen. Kombinationsbehandlingen i gruppen som fick dapagliflozin 10 mg och exenatid depot visade överlägsna reduktioner av HbA1c från baslinjen jämfört med enbart dapagliflozin och enbart exenatid depot (tabell 8).

Tabell 8. Resultat av en 28-veckors studie av dapagliflozin och exenatid depot jämfört med enbart dapagliflozin och enbart exenatid depot, i kombination med metformin (intent to treat-patienter)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg QD +	Dapagliflozin 10 mg QD +	Exenatid depot 2 mg QW +
	exenatid depot 2 mg QW	placebo QW	placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Baslinje (medelvärde)	9,29	9,25	9,26
Ändring från baslinje ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Medeldifferens i ändring från baslinjen mellan kombination och ensamt läkemedel (95 % KI)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Patienter (%) som uppnår HbA1c < 7 %	44,7	19,1	26,9
Kroppsvikt (kg)			
Baslinje (medelvärde)	92,13	90,87	89,12
Ändring från baslinje ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Medeldifferens i ändring från baslinjen mellan kombination och ensamt läkemedel (95 % KI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=en gång dagligen, QW=en gång i veckan, N=antal patienter, KI=konfidensintervall.

^aJusterat minstakvadratmedelvärde (LS Means) och behandlingsgruppsdifferens(er) i ändringen från baslinjen vid vecka 28 modelleras med användning av en blandad modell med upprepade mått (MMRM) inklusive behandling, region, stratum för HbA1c-baslinje (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %), vecka och behandling per vecka-interaktion som fasta faktorer, och baslinje som en kovariat.

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

P-värden är alla justerade p-värden för multiplicitet.

Analysen exkluderar mätningar efter rescue-behandling och efter förtida avbrott av studieläkemedel.

Plasmaglukos vid fasta

Behandling med dapagliflozin 10 mg som monoterapi eller som tillägg till antingen metformin, glimepirid, metformin och en sulfonureid, sitagliptin (med eller utan metformin) eller insulin resulterade i statistiskt signifikanta sänkningar av FPG (-1,90 till -1,20 mmol/l [-34,2 till -21,7 mg/dl]) jämfört med placebo (-0,33 till 0,21 mmol/l [-6,0 till 3,8 mg/dl]). Denna effekt observerades vid vecka 1 av behandlingen och bibehölls i studier som förlängts till vecka 104.

Kombinationsbehandling med dapagliflozin 10 mg och exenatid depot resulterade i signifikant större sänkningar av FPG vid vecka 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), jämfört med -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) för enbart dapagliflozin (p < 0,001) och -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) för enbart exenatid (p < 0,001).

I en särskild studie av diabetespatienter med eGFR ≥ 45 till < 60 ml/min/1,73 m² visade behandling med dapagliflozin sänkningar av FPG vid vecka 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) jämfört med -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) för placebo (p=0,001).

Postprandiellt glukos

Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillägg till glimepirid resulterade i statistiskt signifikanta sänkningar av postprandiellt glukos efter två timmar vid 24 veckor, denna effekt bibehölls fram till vecka 48.

Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillägg till sitagliptin (med eller utan metformin) resulterade i sänkningar av postprandiellt glukos efter två timmar vid 24 veckor, denna effekt bibehölls fram till vecka 48.

Kombinationsbehandling med dapagliflozin 10 mg och exenatid depot resulterade i signifikant större sänkningar av postprandiellt glukos efter två timmar vid vecka 28 jämfört med endera läkemedlet ensamt.

Kroppsvikt

Dapagliflozin 10 mg som tillägg till metformin, glimepirid, metformin och en sulfonureid, sitagliptin (med eller utan metformin) eller insulin resulterade i statistiskt signifikant minskning av kroppsvikten vid 24 veckor ($p < 0,0001$, tabell 4 och 5). Dessa effekter kvarstod i långtidsstudier. Vid 48 veckor var skillnaden för dapagliflozin som tillägg till sitagliptin (med eller utan metformin) jämfört med placebo $-2,22$ kg. Vid 102 veckor var skillnaden för dapagliflozin som tillägg till metformin jämfört med placebo, eller som tillägg till insulin jämfört med placebo $-2,14$ respektive $-2,88$ kg.

Som tilläggsbehandling till metformin i en aktivt kontrollerad "non-inferiority"-studie gav dapagliflozin en statistiskt signifikant minskning av kroppsvikten jämfört med glipizid på $-4,65$ kg vid 52 veckor ($p < 0,0001$, tabell 3). Viktminskningen kvarstod vecka 104 och vecka 208 ($-5,06$ kg respektive $-4,38$ kg).

Kombinationen av dapagliflozin 10 mg och exenatid depot visade signifikant större viktminskningar jämfört med endera läkemedlet ensamt (tabell 8).

I en 24-veckorsstudie av 182 försöksdeltagare med diabetes användes dubbelenergi-röntgenabsorptiometri (DXA) för att utvärdera kroppskomposition. Studien visade reduktioner avseende kroppsvikt och kroppsfettmassa snarare än förlust av fettfri vävnad eller vätska med dapagliflozin 10 mg plus metformin jämfört med placebo plus metformin. Behandling med Forxiga plus metformin uppvisade en numerär minskning av bukfettvävnad jämfört med behandling med placebo plus metformin i en studie genomförd med MR.

Blodtryck

I en förspecificerad poolad analys av 13 placebokontrollerade studier, resulterade behandling med dapagliflozin 10 mg i en förändring av systoliskt blodtryck från baslinjen på $-3,7$ mmHg och diastoliskt blodtryck på $-1,8$ mmHg jämfört med $-0,5$ mmHg systoliskt och $-0,5$ mmHg diastoliskt blodtryck för placebogruppen vid vecka 24. Liknande sänkningar observerades fram till vecka 104.

Kombinationsbehandling med dapagliflozin 10 mg och exenatid depot resulterade i en signifikant större sänkning av systoliskt blodtryck vid vecka 28 ($-4,3$ mmHg) jämfört med enbart dapagliflozin ($-1,8$ mmHg, $p < 0,05$) och enbart exenatid depot ($-1,2$ mmHg, $p < 0,01$).

I två placebokontrollerade studier som varade i 12 veckor deltog totalt 1 062 patienter med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes och hypertoni (trots redan pågående stabil behandling med en ACE-hämmare eller ARB i den ena studien och en ACE-hämmare eller ARB plus ytterligare en blodtryckssänkande behandling i den andra studien). Försöksdeltagarna behandlades med antingen dapagliflozin 10 mg eller placebo. Vid vecka 12 observerades i båda studierna förbättrat HbA1c och sänkt placebokorrigerat systoliskt blodtryck med i genomsnitt 3,1 respektive 4,3 mmHg för de försöksdeltagare som fick dapagliflozin 10 mg plus vanlig diabetesbehandling.

I en särskild studie av diabetespatienter med $eGFR \geq 45$ till < 60 ml/min/1,73 m² visade behandling med dapagliflozin sänkningar av systoliskt blodtryck i sittande läge vid vecka 24: $-4,8$ mmHg jämfört med $-1,7$ mmHg för placebo ($p < 0,05$).

Glykemisk kontroll hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion CKD 3A (eGFR ≥ 45 till < 60 ml/min/1,73 m²)

Effekten av dapagliflozin utvärderades i en särskild studie av diabetespatienter med $eGFR \geq 45$ till < 60 ml/min/1,73 m² som hade otillräcklig glykemisk kontroll med standardbehandling. Behandling

med dapagliflozin resulterade i minskningar av HbA1c och kroppsvikt jämfört med placebo (tabell 9).

Tabell 9. Resultat vid vecka 24 i en placebokontrollerad studie av dapagliflozin hos diabetespatienter med eGFR ≥ 45 till < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Baslinje (medelvärde)	8,35	8,03
Ändring från baslinje ^b	-0,37	-0,03
Skillnad från placebo ^b (95 % KI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Kroppsvikt (kg)		
Baslinje (medelvärde)	92,51	88,30
Procentuell skillnad från baslinje ^c	-3,42	-2,02
Procentuell skillnad från placebo ^c (95 % KI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformin eller metforminhydroklorid var en del av den vardagliga vården hos 69,4 % av patienterna i dapagliflozingruppen respektive 64,0 % av patienterna i placebogruppen.

^b Minstakvadratsmedelvärde justerat från baslinje.

^c Beräknat från minstakvadratsmedelvärde justerat från baslinje.

* p < 0,001

Patienter med baslinje för HbA1c ≥ 9 %

I en förspecificerad analys av försöksdeltagare med en baslinje för HbA1c $\geq 9,0$ % resulterade behandling med dapagliflozin 10 mg i statistiskt signifikanta reduktioner av HbA1c vid vecka 24 som monoterapi (justerad genomsnittlig förändring från baslinjen: -2,04 % och 0,19 % för dapagliflozin 10 mg respektive placebo) och som tillägg till metformin (justerad genomsnittlig förändring från baslinje: -1,32 % och -0,53 % för dapagliflozin respektive placebo).

Kardiovaskulära och renala utfall

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) var en internationell multicenter randomiserad dubbelblind placebokontrollerad klinisk studie som utfördes för att fastställa effekten av dapagliflozin jämfört med placebo på kardiovaskulärt utfall när det ges som tillägg till aktuell bakgrundsbehandling. Alla patienter hade diabetes mellitus typ 2 och antingen minst två ytterligare kardiovaskulära riskfaktorer (ålder ≥ 55 år hos män eller ≥ 60 år hos kvinnor och en eller flera av dyslipidemi, hypertoni eller nuvarande användning av tobak) eller etablerad kardiovaskulär sjukdom.

Av 17 160 randomiserade patienter hade 6 974 (40,6 %) etablerad kardiovaskulär sjukdom och 10 186 (59,4 %) hade inte etablerad kardiovaskulär sjukdom. 8 582 patienter randomiserades till dapagliflozin 10 mg och 8 578 till placebo och följdes under en mediantid på 4,2 år.

Genomsnittlig ålder i studiepopulationen var 63,9 år och 37,4 % var kvinnor. Sammanlagt hade 22,4 % haft diabetes i ≤ 5 år och genomsnittlig varaktighet av diabetes var 11,9 år. Genomsnittligt HbA1c var 8,3 % och genomsnittligt BMI var 32,1 kg/m².

Vid baslinjen hade 10,0 % av patienterna anamnes på hjärtsvikt. Genomsnittligt eGFR var 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4 % av patienterna hade eGFR < 60 ml/min/1,73 m² och 30,3 % av patienterna hade mikro- eller makroalbuminuri (urin albumin/kreatinin-kvot [UACR] ≥ 30 till ≤ 300 mg/g respektive > 300 mg/g).

De flesta patienterna (98 %) använde ett eller flera diabetesläkemedel vid baslinjen; inklusive metformin (82 %), insulin (41 %) och sulfonureid (43 %).

De primära sammansatta effektmåten var tid till första händelse av något av följande utfall; kardiovaskulär död, myokardiell infarkt (MI) eller ischemisk stroke (MACE) samt tid till första händelse av något av följande utfall; sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död. De

sekundära effektmåten var ett renalt sammansatt effektmått och total mortalitet (all cause mortality).

Större kardiovaskulära händelser

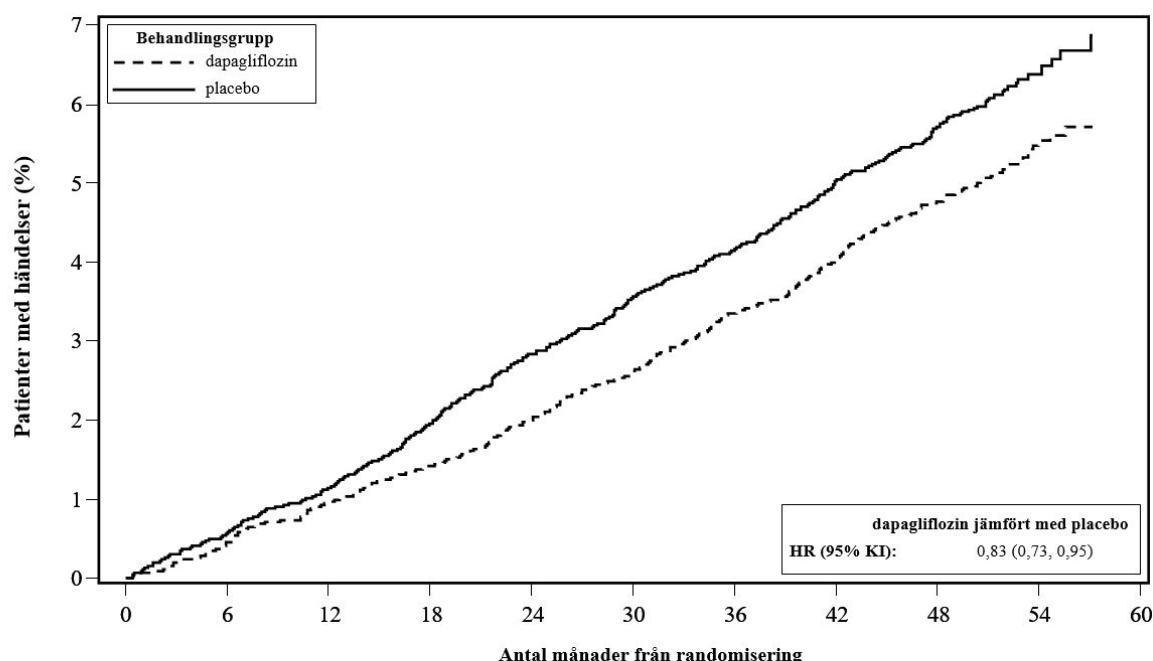
Dapagliflozin 10 mg visade non-inferiority jämfört med placebo för sammansättningen kardiovaskulär död, myokardiell infarkt eller ischemisk stroke (ensidigt $p < 0,001$).

Hjärtsvikt och kardiovaskulär död

Dapagliflozin 10 mg visade överlägsenhet gentemot placebo i att förebygga för sammansatt sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död (figur 1). Skillnaden i behandlingseffekt drevs av sjukhusinläggning för hjärtsvikt medan ingen skillnad fanns för kardiovaskulär död (figur 2).

Fördelen med behandling med dapagliflozin jämfört med placebo observerades både hos patienter med och utan etablerad kardiovaskulär sjukdom, med och utan hjärtsvikt vid baslinjen och var konsekvent i de huvudsakliga undergrupperna inklusive ålder, kön och njurfunktion (eGFR) och region.

Figur 1: Tid till första händelse av sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död



Riskpatienter

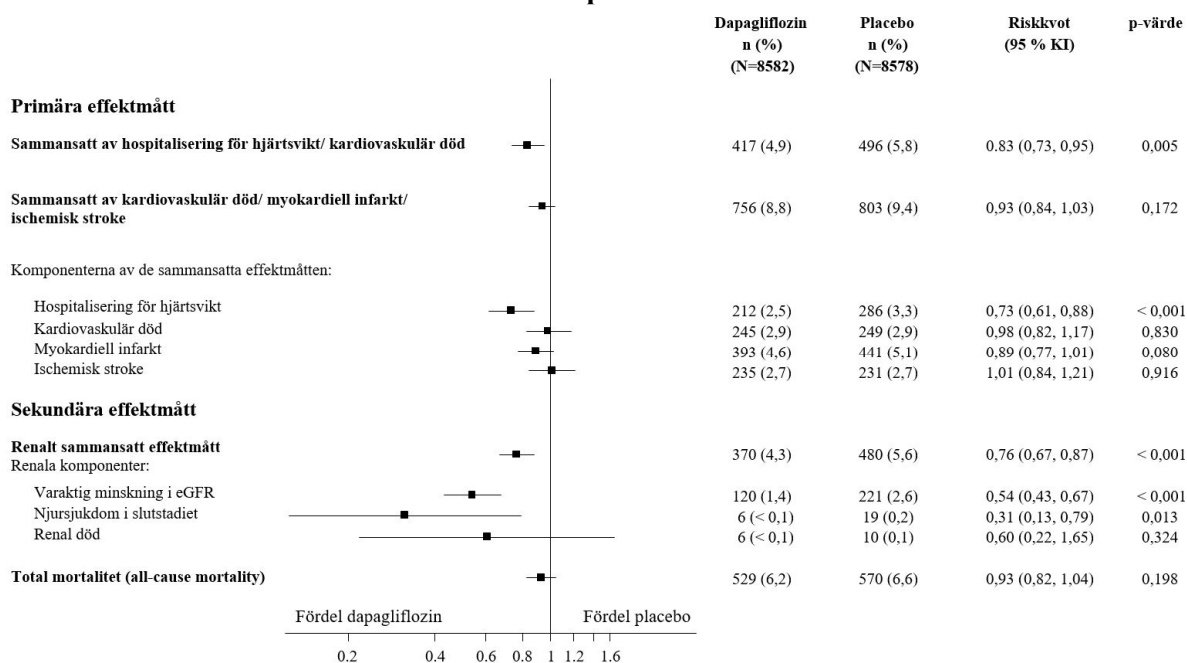
Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Riskpatienter är antalet riskpatienter vid periodens början.

HR = riskkvot, KI = konfidensintervall.

Resultat för primära och sekundära effektmått visas i figur 2. Dapagliflozins överlägsenhet över placebo visades inte för MACE ($p = 0,172$). Det renala sammansatta effektmåttet och mortalitet av alla orsaker testades därför inte som en del av den konfirmerande testproceduren.

Figur 2: Behandlingseffekter på de primära sammansatta effektmåten och deras komponenter samt de sekundära effektmåten och deras komponenter



Det renala sammansatta effektmåttet definierades som: $\geq 40\%$ varaktigt minskning i eGFR till eGFR < 60 ml/min/1,73 m² och/eller njursjukdom i slutstadiet (dialys > 90 dagar eller njurtransplantation, varaktigt eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) och/eller renal eller kardiovaskulär död.

p-värdena är tvåsidiga. p-värdena för det sekundära effektmåttet och enskilda komponenter är nominella. Tid till första händelse analyserades i en Cox proportional hazards model. Antalet första händelser för de enskilda komponenterna är det faktiska antalet av första händelser för varje komponent och det sammansatta effektmåttet är inte summan av dessa.

KI = konfidensintervall.

Nefropati

Dapagliflozin reducerade förekomsten av komponenterna i det sammansatta renala effektmåttet; varaktigt minskning i eGFR, njursjukdom i slutstadiet, renal eller kardiovaskulär död. Skillnaden mellan grupperna drevs av färre antal händelser av renala komponenter; varaktigt minskning i eGFR, njursjukdom i slutstadiet och renal död (figur 2).

Risikkvoten (hazard ratio, HR) för tid till nefropati (kvarstående eGFR-minskning, njursjukdom i slutstadiet och njurdöd) var 0,53 (95 % KI 0,43, 0,66) för dapagliflozin jämfört med placebo.

Dessutom reducerade dapagliflozin ny debut av ihållande albuminuri (HR 0,79 [95 % KI 0,72, 0,87]) och ledde till större regression av makroalbuminuri (HR 1,82 [95% KI 1,51, 2,20]) jämfört med placebo.

Hjärtsvikt

Dapagliflozin och förebyggande av händelser vid hjärtsvikt (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure, DAPA-HF) var en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på patienter med hjärtsvikt (New York Heart Association [NYHA] funktionsklass II-IV) med nedsatt ejektionsfraktion (vänster ventrikulär ejektionsfraktion [LVEF] $\leq 40\%$), för att bestämma effekten av dapagliflozin jämfört med placebo, som tillägg till standardbehandling, på förekomst av kardiovaskulär död och försämring av hjärtsvikt.

Av 4 744 patienter randomiserades 2 373 till dapagliflozin 10 mg och 2 371 till placebo och följdes upp under en mediantid på 18 månader. Den genomsnittliga åldern för studiepopulationen var 66 år, 77 % var män.

Vid baslinjen klassificerades 67,5 % av patienterna som NYHA klass II, 31,6 % som klass III och 0,9 % som klass IV. Median LVEF var 32 %, 56 % av fallen med hjärtsvikt var ischemiska, 36 % var

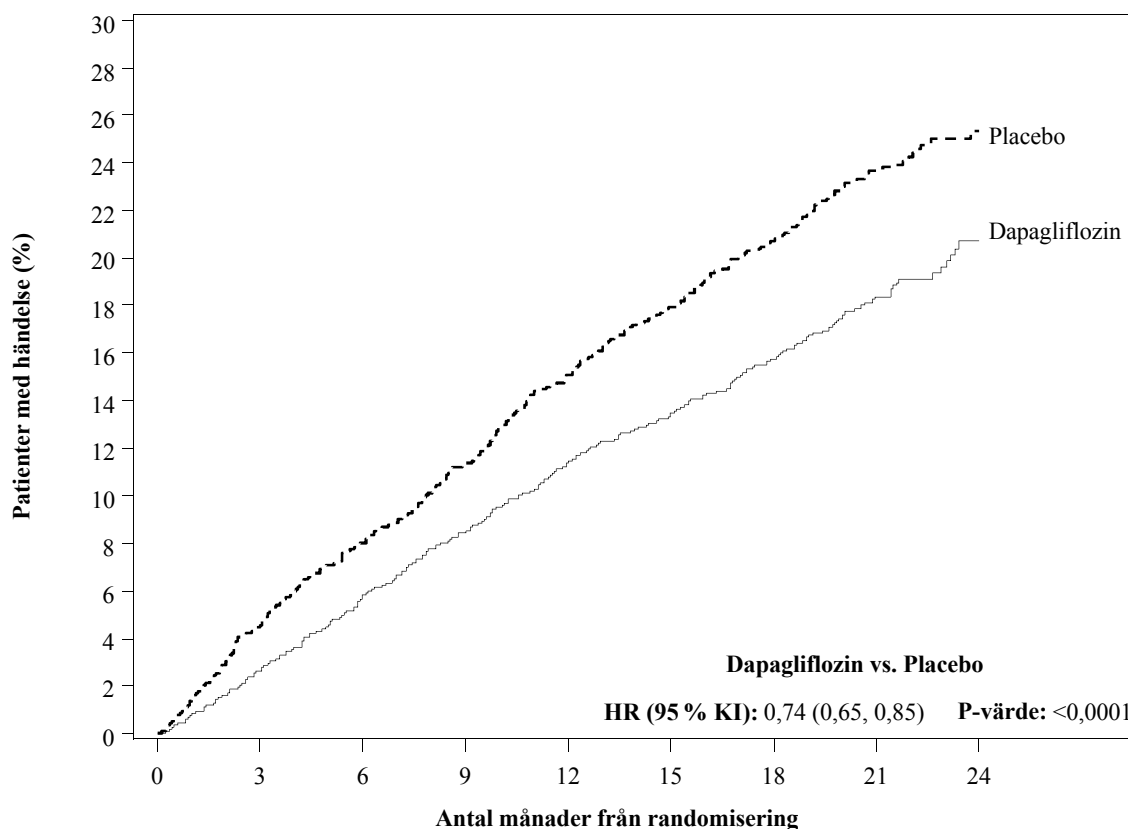
icke ischemiska och 8 % var av okänd etiologi. I varje behandlingsgrupp hade 42 % av patienterna anamnes på diabetes mellitus typ 2 och ytterligare 3 % av patienterna i varje grupp var klassificerade att ha diabetes mellitus typ 2 baserat på HbA1c $\geq 6,5$ % vid både inskrivning och randomisering. Patienterna stod på standardbehandling; 94 % av patienterna behandlades med ACE-hämmare, ARB eller angiotensin-receptor-neprilysin-hämmare (ARNI, 11 %), 96 % med betablockerare, 71 % med mineralkortikoidreceptorantagonist (MRA), 93 % med diuretika och 26 % hade en implanterbar device.

Patienter med eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² vid inskrivningen inkluderades i studien. Genomsnittligt eGFR var 66 ml/min/1,73 m², 41 % av patienterna hade eGFR < 60 ml/min/1,73 m² och 15 % hade eGFR < 45 ml/min/1,73 m².

Kardiovaskulär död och försämring av hjärtsvikt

Dapagliflozin var överlägset placebo när det gällde att förhindra det primära sammansatta effektmåttet av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller akutbesök för hjärtsvikt (HR 0,74 [95 % KI 0,65, 0,85], $p < 0,0001$). Effekten observerades tidigt och kvarstod under hela studietiden (figur 3).

Figur 3: Tid till första händelse av det sammansatta effektmåttet av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller akutbesök för hjärtsvikt



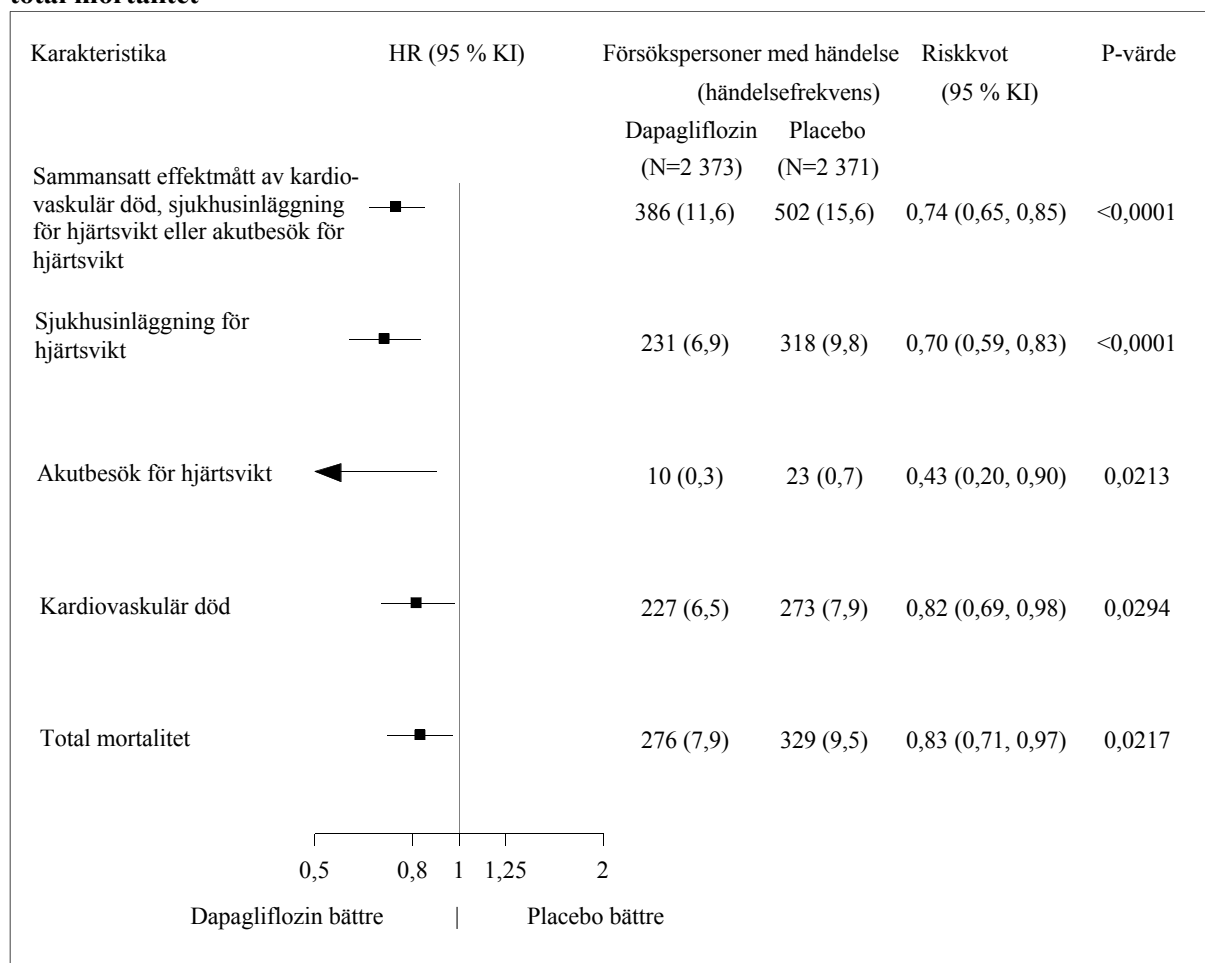
Riskpatienter

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

Ett akutbesök för hjärtsvikt definierades som en akut oplanerad bedömning av en läkare, t.ex. på en akutavdelning, och som krävde behandling för försämring av hjärtsvikt (annat än bara en ökning av orala diuretika). Riskpatienter är antalet patienter med risk i början av perioden.

Alla tre komponenterna i det primära sammansatta effektmåttet bidrog individuellt till behandlingseffekten (figur 4). Det var få akutbesök för hjärtsvikt.

Figur 4 Behandlingseffekter för det primära sammansatta effektmåttet, dess komponenter och total mortalitet



Ett akutbesök för hjärtsvikt definierades som en akut oplanerad bedömning av en läkare, t.ex. på en akutavdelning och som krävde behandling för försämring av hjärtsvikt (annat än bara en ökning av oral diuretika).

Antalet första händelser för de enskilda komponenterna är det faktiska antalet första händelser för varje komponent och motsvarar inte summan av antalet händelser i det sammansatta effektmåttet.

Händelsefrekvenserna presenteras som antalet försökspersoner med händelse per 100 patientår av uppföljning.

p-värden för enskilda komponenter och total mortalitet är nominella.

Dapagliflozin minskade också det totala antalet händelser av sjukhusinläggningar för hjärtsvikt (första och återkommande) och kardiovaskulär död; det var 567 händelser i dapagliflozingruppen jämfört med 742 händelser i placebogruppen (HR 0,75 [95 % KI 0,65, 0,88]; p=0,0002).

Behandlingsnyttan med dapagliflozin observerades hos patienter med hjärtsvikt, både med och utan diabetes mellitus typ 2. Dapagliflozin minskade det primära sammansatta effektmåttet av incidensen av kardiovaskulär död och försämring av hjärtsvikt med en HR på 0,75 (95 % KI 0,63, 0,90) hos patienter med diabetes och 0,73 (95 % KI 0,60, 0,88) hos patienter utan diabetes.

Behandlingsnyttan med dapagliflozin över placebo gällande det primära effektmåttet var också enhetligt i andra subgrupper, inklusive samtidig hjärtsviktsbehandling, njurfunktion (eGFR), ålder, kön och region.

Patientrapporterade resultat – hjärtsviktssymtom

Behandlingseffekten av dapagliflozin på hjärtsviktssymtom bedömdes med hjälp av Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS) som kvantifierar frekvensen av hjärtsviktssymtom och svårighetsgrad, inklusive trötthet, perifert ödem, dyspné och ortopné. Poängen sträcker sig från 0 till 100, där högre poäng representerar bättre hälsotillstånd.

Behandling med dapagliflozin resulterade i en statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull nytta jämfört med placebo vid symtom på hjärtsvikt, mätt som förändring från baslinjen vid månad 8 i

KCCQ-TSS, (Win Ratio 1,18 [95 % KI 1,11, 1,26]; $p < 0,0001$). Både symtomfrekvens och symtombörda bidrog till resultaten. Nyttan sågs både som förbättring av hjärtsviktssymtom och förebyggande av försämring av hjärtsviktssymtom.

I svarsanalyser var andelen patienter med en kliniskt betydelsefull förbättring enligt KCCQ-TSS från baslinjen vid 8 månader, definierad som 5 poäng eller mer, högre för gruppen som behandlades med dapagliflozin jämfört med placebo. Andelen patienter med en klinisk betydelsefull försämring, definierad som 5 poäng eller mer, var lägre för gruppen som behandlades med dapagliflozin jämfört med placebo. Nyttan som observerades med dapagliflozin kvarstod även när en högre poängskillnad för klinisk nytta tillämpades (tabell 10).

Tabell 10 Antal och procent av patienter med kliniskt betydelsefull förbättring och försämring enligt KCCQ-TSS vid 8 månader

Förändring från baslinjen vid 8 månader:	Dapagliflozin 10 mg n^a=2 086	Placebo n^a=2 062		
<i>Förbättring</i>	n (%) förbättrad^b	n (%) förbättrad^b	Oddsquot^c (95 % KI)	p- värde^f
≥ 5 poäng	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06, 1,22)	0,0002
≥ 10 poäng	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05, 1,22)	0,0018
≥ 15 poäng	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01, 1,19)	0,0300
<i>Försämring</i>	n (%) försämrade^d	n (%) försämrade^d	Oddsquot^e (95 % KI)	p- värde^f
≥ 5 poäng	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78, 0,89)	<0,0001
≥ 10 poäng	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79, 0,92)	<0,0001

^a Antal patienter med en observerad KCCQ-TSS eller som dog före 8 månader.

^b Antal patienter som hade en observerad förbättring på minst 5, 10 eller 15 poäng från baslinjen. Patienter som dog före den angivna tidpunkten räknas som ej förbättrade.

^c Vid förbättring är oddsquot > 1 gynnsam för dapagliflozin 10 mg.

^d Antal patienter som hade en observerad försämring på minst 5 eller 10 poäng från baslinjen. Patienter som dog före den angivna tidpunkten räknas som försämrade.

^e Vid försämring är oddsquot < 1 gynnsam för dapagliflozin 10 mg.

^f p-värden är nominella.

Nefropati

Det var få händelser med det renala sammansatta effektmåttet (bekräftad bestående ≥ 50 % minskning av eGFR, ESRD, eller renal död); incidensen var 1,2 % i dapagliflozingruppen och 1,6 % i placebogruppen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för typ 2-diabetes (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för dapagliflozin för alla grupper av den pediatrika populationen för att förebygga kardiovaskulära händelser hos patienter med kronisk hjärtsvikt (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Dapagliflozin absorberades snabbt och väl efter oral administrering. Maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) av dapagliflozin uppnåddes vanligtvis inom 2 timmar efter administrering vid fasta. Geometrisk medelvärden för C_{max} och AUC_{τ} för dapagliflozin vid steady state efter doser på 10 mg dapagliflozin en gång dagligen var 158 ng/ml respektive 628 ng h/ml. Den absoluta orala biotillgängligheten av dapagliflozin efter administrering av en dos på 10 mg är 78 %. Vid administrering tillsammans med en fettrik måltid minskade C_{max} för dapagliflozin med upp till 50 % och T_{max} förlängdes med cirka 1 timme, men AUC förändrades inte jämfört med fasta. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt betydelsefulla. Forxiga kan därför administreras med eller utan mat.

Distribution

Dapagliflozin är proteinbundet till cirka 91 %. Proteinbindningen förändrades inte vid olika sjukdomstillstånd (t.ex. nedsatt njur- eller leverfunktion). Den genomsnittliga distributionsvolymen för dapagliflozin vid steady state var 118 liter.

Metabolism

Dapagliflozin metaboliseras i stor utsträckning, i första hand för att producera dapagliflozin 3-O-glukuronid, som är en inaktiv metabolit. Dapagliflozin 3-O-glukuronid eller andra metaboliter bidrar inte till de glukossänkande effekterna. Bildandet av dapagliflozin 3-O-glukuronid medieras av UGT1A9, ett enzym som finns i lever och njure, och CYP-medierad metabolism var en mindre viktig clearanceväg hos människa.

Eliminering

Den genomsnittliga terminala halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) för dapagliflozin var 12,9 timmar efter en oral engångsdos av dapagliflozin 10 mg till friska försöksdeltagare. Genomsnittlig total systemisk clearance av dapagliflozin som administrerats intravenöst var 207 ml/min. Dapagliflozin och relaterade metaboliter elimineras i första hand via urinutsöndring med mindre än 2 % som oförändrat dapagliflozin. Efter administrering av en dos 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin återfanns 96 %, varav 75 % i urin och 21 % i faeces. I faeces utsöndrades cirka 15 % av dosen som huvudmetabolit.

Linjäritet

Exponeringen för dapagliflozin ökade proportionellt med ökad dosering av dapagliflozin över intervallet 0,1 till 500 mg och dess farmakokinetik förändrades inte över tiden vid upprepad dosering en gång dagligen i upp till 24 veckor.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Vid steady state (20 mg dapagliflozin en gång dagligen i 7 dagar) hade försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 och lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (enligt bestämning av plasmaclearance av iohexol) en genomsnittlig systemisk exponering för dapagliflozin på 32 %, 60 % respektive 87 % högre än försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion. Utsöndringen av glukos i urinen under 24 timmar vid steady state var starkt beroende av njurfunktionen och 85, 52, 18 och 11 g glukos/dag utsöndrades av försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion eller lindrigt, måttligt respektive svårt nedsatt njurfunktion. Påverkan av hemodialys på exponering för dapagliflozin är inte känd.

Nedsatt leverfunktion

Hos försöksdeltagare med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B) var

genomsnittligt C_{\max} och AUC för dapagliflozin upp till 12 % respektive 36 % högre jämfört med friska matchade kontrollförsöksdeltagare. Dessa skillnader ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla. Hos försöksdeltagare med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) var genomsnittligt C_{\max} och AUC för dapagliflozin 40 % respektive 67 % högre än hos matchade friska kontroller.

Äldre (≥ 65 år)

Det finns ingen kliniskt betydelsefull ökning av exponeringen enbart baserat på ålder hos försöksdeltagare upp till 70 års ålder. En ökad exponering på grund av åldersrelaterad försämring av njurfunktionen kan emellertid förväntas. Det finns inte tillräckligt med data för att dra några slutsatser beträffande exponering av patienter > 70 års ålder.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken hos den pediatrika populationen har inte studerats.

Kön

Genomsnittligt AUC_{ss} för dapagliflozin hos kvinnor beräknades vara cirka 22 % högre än hos män.

Etnicitet

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i systemisk exponering mellan vita, svarta eller asiater.

Kroppsvikt

Exponering för dapagliflozin befanns minska med ökad vikt. Följaktligen kan lågviktiga patienter ha en något ökad exponering och patienter med hög vikt en något minskad exponering. Skillnaderna i exponering ansågs dock inte vara kliniskt betydelsefulla.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och fertilitet visade inte några särskilda risker för människa. Dapagliflozin inducerade inte tumörer, hos varken mus eller råttor, vid någon av de doser som utvärderades i två-åriga karcinogenicitetsstudier.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Direkt administrering av dapagliflozin till avvanda unga råttor och indirekt exponering under sen dräktighet (tidsperioder motsvarande den andra och tredje trimestern av graviditeten med avseende på njurens mognad hos människa) och digivning är associerade med ökad incidens och/eller svårighetsgrad av njurbäckendilatation och tubulär dilatation hos avkomman.

I en studie avseende juvenil toxicitet där dapagliflozin doserades direkt till unga råttor från den 21:a till den 90:e postnatala dagen rapporterades njurbäckendilatation och tubulär dilatation vid alla dosnivåer. Exponeringen av ungarna vid den lägsta testade dosen var ≥ 15 gånger maximal rekommenderad human dos. Dessa fynd var associerade med dosrelaterade öknings av njurvikten och makroskopisk förstoring av njuren som observerades vid alla doser. Njurbäckendilatationen och den tubulära dilatationen som observerades hos unga djur gick inte tillbaka helt inom den cirka 1 månad långa återhämtningsperioden.

I en separat studie av pre- och postnatal utveckling doserades modersråttor från den 6:e gestationsdagen till den 21:a postnatala dagen, och ungarna exponerades indirekt *in utero* och under digivningen. (En satellitstudie genomfördes för att bedöma exponeringen för dapagliflozin i mjölk och av ungarna.) Ökad incidens eller svårighetsgrad av njurbäckendilatation observerades hos vuxen avkomma från behandlade mödrar, men bara vid den högsta testade dosen (associerad exponering för dapagliflozin av moder och ungar var 1 415 respektive 137 gånger högre än värdena hos människa vid maximal rekommenderad human dos). Ytterligare utvecklingstoxicitet var begränsad till dosrelaterad minskning av ungarernas kroppsvikt och observerades endast vid doser ≥ 15 mg/kg/dag (associerat med en exponering av ungarna som är ≥ 29 gånger högre än värdena hos människa vid maximal rekommenderad human dos). Evidens för toxicitet hos modern uppvisades endast vid den högsta testade dosen, och begränsades till en övergående minskning av kroppsvikt och

matkonsumtion vid dosen. Nivån för ingen observerad biverkning (NOAEL) för utvecklingstoxicitet, den lägsta testade dosen, är associerad med en maternell systemisk exponeringsmultipel som är cirka 19 gånger högre än värdet hos människa vid maximal rekommenderad human dos.

I ytterligare studier av embryo-fetal utveckling hos råttor och kaniner administrerades dapagliflozin i intervall som sammanföll med de viktigaste perioderna för organogenes hos varje ras. Varken toxicitet hos modern eller utvecklingstoxicitet observerades hos kaniner vid någon testad dos. Den högsta testade dosen är associerad med en systemisk exponeringsmultipel på cirka 1 191 gånger maximal rekommenderad human dos. Hos råttor var dapagliflozin varken embryoletal eller teratogen vid exponeringar på upp till 1 441 gånger maximal rekommenderad human dos.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460i)
Laktos
Kros повідon (E1202)
Kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar krävs för detta läkemedel.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/Alu-blistert
Förpackningsstorlekar om 14, 28 och 98 filmdragerade tabletter i icke perforerade kalenderblistert.
Förpackningsstorlekar om 10x1, 30x1 och 90x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblistert.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 november 2012
Datum för den senaste förnyelsen: 28 augusti 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Forxiga 5 mg tabletter

Typ 1-diabetes: Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I:

Produktresumén, avsnitt 4.2).

Typ 2-diabetes: Receptbelagt läkemedel.

Hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion: Receptbelagt läkemedel.

Forxiga 10 mg tabletter

Typ 2-diabetes: Receptbelagt läkemedel.

Hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion: Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av dapagliflozin i varje medlemsstat av den nya indikationen hos vuxna för behandling av otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 1 som ett komplement till insulin hos patienter med BMI ≥ 27 kg/m², när enbart insulin inte ger tillräcklig glykemisk kontroll, trots optimal insulinbehandling måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om utbildningsprogrammets innehåll och utformning, inklusive kommunikationsmedier, distributionsformer och alla andra aspekter av programmet, med den nationella behöriga myndigheten.

Syftet med utbildningsmaterialet är att ge vägledning om hur man hanterar risken för diabetesketoacidosis (DKA) hos patienter med typ 1-diabetes.

I varje medlemsstat där dapagliflozin marknadsförs för typ 1-diabetes ska innehavaren av godkännande för försäljning säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och patienter/vårdare som förväntas ordinera, administrera eller använda läkemedlet har tillgång till:

- Guide till sjukvårdspersonal inklusive checklista
- Patientguide/Guide till vårdare
- Patientkort

Guiden till sjukvårdspersonal inklusive checklista ska innehålla följande viktiga huvudelement:

- Dapagliflozin ersätter inte insulin (och påverkar inte insulinkänsligheten).
- Risken för DKA är förhöjd vid behandling med dapagliflozin.
- Vid behandling med dapagliflozin kommer blodglukosnivåerna inte att återspegla insulinbehovet tillräckligt väl. DKA kan inträffa hos patienter som behandlas med dapagliflozin även om blodglukosnivåerna är under 14 mmol/l (250 mg/dl). Därför måste glukosmonitorering kompletteras med ketonmonitorering.
- Patienter med euglykemiskt DKA kan behöva glukos som tillägg till standardbehandling för DKA och dapagliflozinbehandling ska avbrytas om DKA inträffar.
- Vägledning till läkaren för att bedöma om patienten är lämplig för dapagliflozinordination, t.ex. kriterier för ordination som inkluderar följsamhet till insulinbehandling och insulintrösklar, patientens beta-hydroxybutyrat (BHB) $< 0,6$ mmol/l eller urinketon $< 1+$, BMI ≥ 27 kg/m², avsaknad av riskfaktorer för DKA.
- Vägledning till läkaren för att bedöma om patienten är förberedd för och motiverad att själv utföra ketonkontroller före och under behandling.
- Sammanfattning av rekommendationerna för patienterna, särskilt gällande blodketonmätningar och hantering av sjukdagar.
- För pumpanvändare: begränsa dapagliflozinordination till patienter med erfarenhet av pumpanvändning, vanliga felsökningsstrategier då avbrott i insulinleveransen via pumpen sker vid pumpfel.
- Överlägg med patienten och utvärdera deras följsamhet till ketonmonitorering medan deras referensnivå för ketoner fastställs en till två veckor före start av behandling och försäkra att patienten:
 - Har fått utbildning/träning i ketonmätning och tolkning/hantering av testresultaten
 - Är villig/kapabel att utföra ketonmätning i enlighet med ordination
 - Är tillräckligt informerad om hantering av sjukdagar
- Försäkra att patienten går på optimal insulinbehandling före start av dapagliflozinbehandling.
- Dapagliflozinbehandling ska tillfälligt avbrytas inför kirurgiska ingrepp eller vid sjukhusvistelse på grund av akut allvarlig sjukdom.

- Om tillägg av dapagliflozin leder till markant minskning av insulinbehov ska avbrytande av dapagliflozinbehandling övervägas för att undvika hög risk för DKA.

Patientguide/Guide till vårdare ska innehålla följande huvudelement:

- Dapagliflozin ersätter inte insulin.
- DKA kan inträffa hos patienter som behandlas med dapagliflozin även om blodglukosnivåerna är under 14 mmol/l (250 mg/dl), d.v.s. en förklaring av konceptet euglykemisk DKA.
- Tecken/symtom på DKA – om DKA inte hanteras lämpligt kan det vara allvarligt och livsfarligt.
- Hur man mäter ketoner, hur man tolkar resultatet och vad man ska göra vid hyperketonemi/DKA (kontakta omedelbart läkare om BHB > 0,6 mmol/l med symtom eller om BHB > 1,5 mmol/l med eller utan symtom).
- Under behandling ska minskning av insulindosen endast ske när det behövs för att förebygga hypoglykemi och det ska ske med försiktighet för att undvika ketos och DKA.
- Börja inte med kalori- eller kolhydratrestriktion under behandling.

Patientkortet ska innehålla följande huvudelement:

- Patientkortet ska visas för all sjukvårdspersonal som konsulteras.
- DKA kan inträffa hos patienter som behandlas med dapagliflozin även om blodglukosnivåerna är under 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Tecken/symtom på DKA.
- Patienter med euglykemisk DKA ska få glukos, insulin och vätska mot DKA, dapagliflozinbehandling ska avbrytas.
- Dapagliflozinbehandling ska tillfälligt avbrytas inför kirurgiska ingrepp eller vid sjukhusvistelse på grund av akut allvarlig sjukdom.
- Kontaktinformation till ”förskrivaren av dapagliflozin” och ”patientnamn”.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): För att uppskatta förekomsten av DKA hos dapagliflozinanvändare med T1DM ska innehavaren av godkännandet för försäljning, efter implementering av riskminimeringsåtgärder i Europa, genomföra och lämna in resultaten från en observationskohortstudie med tillgängligt källmaterial från europeiska länder där dapagliflozin ska lanseras för T1DM.	31/12/2026

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG 5 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter
dapagliflozin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

filmdragerade tabletter

14 filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

30x1 filmdragerade tabletter

90x1 filmdragerade tabletter

98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

forxiga 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERADE ENDOSBLISTER 5 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 5 mg tablett
dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ICKE PERFORERADE KALENDERBLISTER 5 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 5 mg tabletter
dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag Tisdag Onsdag Torsdag Fredag Lördag Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG 10 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter
dapagliflozin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 10 mg dapagliflozin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

filmdragerade tabletter

10x1 filmdragerade tabletter

14 filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

30x1 filmdragerade tabletter

90x1 filmdragerade tabletter

98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

forxiga 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERADE ENDOSBLISTER 10 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 10 mg tabletter
dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ICKE PERFORERADE KALENDERBLISTER 10 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 10 mg tabletter
dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag Tisdag Onsdag Torsdag Fredag Lördag Söndag

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter dapagliflozin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Det gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Forxiga är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Forxiga
3. Hur du tar Forxiga
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Forxiga ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Forxiga är och vad det används för

Vad Forxiga är

Forxiga innehåller den aktiva substansen dapagliflozin. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas ”natriumglukosamtransportör (SGLT2)-hämmare”. De verkar genom att blockera SGLT2-proteinet i dina njurar. Genom att blockera detta protein avlägsnas blodsocker (glukos), salt (natrium) och vatten från din kropp via urinen.

Vad Forxiga används för

Forxiga används hos vuxna patienter (18 år och äldre) för att behandla:

- **Typ 1-diabetes:**
 - hos patienter som har övervikt eller fetma
 - om din typ 1-diabetes inte kan kontrolleras med enbart insulin.
 - Forxiga används tillsammans med insulin.
- **Typ 2-diabetes:**
 - om din typ 2-diabetes inte kan kontrolleras med kost och motion.
 - Forxiga kan användas ensamt eller tillsammans med andra läkemedel för behandling av diabetes.
 - Det är viktigt att fortsätta att följa de råd om kost och motion som du har fått från din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- **Hjärtsvikt**
 - hos patienter med symtom på grund av att hjärtats pumpfunktion är svag.

Vad är diabetes och hur kan Forxiga hjälpa?

Det finns 2 typer av diabetes:

- Vid typ 1-diabetes tillverkar din kropp nästan inte något insulin.
- Vid typ 2-diabetes tillverkar inte din kropp tillräckligt med insulin eller kan inte använda insulinet som bildas på rätt sätt.
- Vid båda diabetestyperna leder detta till en hög blodsockernivå. Detta kan leda till allvarliga problem såsom hjärt- eller njursjukdom, blindhet och dålig cirkulation i dina armar och ben.
- Forxiga verkar genom att avlägsna överflödigt socker från din kropp. Om du har typ 2-diabetes

kan det också hjälpa till att förebygga hjärtsjukdom.

Vad är hjärtsvikt och hur kan Forxiga hjälpa?

- Denna typ av hjärtsvikt inträffar när hjärtat är svagt och inte kan pumpa tillräckligt med blod till lungorna och resten av kroppen. Detta kan leda till allvarliga medicinska problem och behov av sjukhusvård.
- De vanligaste symtomen på hjärtsvikt är andfäddhet, att känna sig trött eller mycket trött hela tiden, och svullna vrister.
- Forxiga hjälper till att skydda ditt hjärta från att bli svagare och förbättrar dina symtom. Det kan minska behovet av att åka till sjukhus och kan hjälpa vissa patienter att leva längre.

2. Vad du behöver veta innan du tar Forxiga

Ta inte Forxiga

- om du är allergisk mot dapagliflozin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus:

Diabetesketoacidosis:

- Om du har diabetes och upplever illamående eller kräkningar, magsmärtor, kraftig törst, snabb och djup andning, förvirring, ovanlig sömnhet eller trötthet, en söttaktig andedräkt, en söttaktig smak eller metallsmak i munnen, en annorlunda lukt på urin eller svett eller snabb viktnedgång.
- Symtomen ovan kan vara tecken på ”diabetesketoacidosis” – ett allvarligt, ibland livshotande problem som du kan få vid diabetes på grund av ökade nivåer av ”ketonkroppar” i urinen eller blodet. Detta visar sig i tester.
- Risken för att utveckla diabetesketoacidosis kan öka vid utdragen fasta, hög alkoholkonsumtion, vätskebrist, plötslig sänkning av insulindosen eller ett större behov av insulin på grund av en större operation eller en allvarlig sjukdom.
- När du behandlas med Forxiga kan diabetesketoacidosis inträffa även om din blodsockernivå är normal.
- Risken att drabbas av diabetesketoacidosis är olika för de två diabetestyperna:
 - vid typ 2-diabetes är det ovanligt.
 - vid typ 1-diabetes är risken högre - detta på grund av att din kropp nästan inte producerar något insulin alls och diabetesketoacidosis kan inträffa vid plötsliga minskningar av insulindosen (såsom missade insulininjektioner eller problem med din insulinpenna eller insulinpump).

Om du har typ 1-diabetes:

- Tala med din läkare om risken för diabetesketoacidosis innan du börjar använda Forxiga.
- Din läkare kommer att berätta för dig när du kan behöva mäta ketoner i blodet eller urinen och vad du ska göra när dina ketonnivåer är förhöjda:
 - Vid blodketonmätningar mellan 0,6 och 1,5 mmol/l (eller urinketonmätning +) kan du behöva ta extra insulin, dricka vatten, och om din blodsockernivå är normal eller låg kan du behöva äta kolhydrater. Mät dina ketonnivåer igen efter två timmar. Sök omedelbart medicinsk rådgivning och sluta ta Forxiga om nivåerna kvarstår och symtom uppstår.
 - Vid blodketonmätningar mellan 1,5 och 3,0 mmol/l (eller urinketonmätning ++) kan du vara på väg att utveckla diabetesketoacidosis. Sök omedelbart medicinsk rådgivning och sluta ta Forxiga. Du kan behöva ta extra insulin, dricka vatten, och om din blodsockernivå är normal eller låg kan du behöva äta kolhydrater. Mät dina ketonnivåer igen efter två timmar.
 - Vid blodketonmätningar över 3,0 mmol/l (eller urinketonmätning +++) har du troligen diabetesketoacidosis. Åk omedelbart till akutmottagningen och sluta ta Forxiga. Du kan

behöva ta extra insulin, dricka vatten, och om din blodsockernivå är normal eller låg kan du behöva äta kolhydrater.

Om du misstänker att du har diabetesketoacidosis, kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus och ta inte detta läkemedel.

Nekrotiserande fasciit i perineum:

- Tala genast med din läkare om du drabbas av en kombination av symtom som smärta, ömhet, rodnad eller svullnad i könsorganen eller området mellan könsorganen och ändtarmen tillsammans med feber eller allmän sjukdomskänsla. Dessa symtom kan vara ett tecken på en sällsynt men allvarlig och i värsta fall livshotande infektion som kallas nekrotiserande fasciit i perineum eller Fourniers gangrän vilken förstör vävnaden under huden. Fourniers gangrän måste behandlas omedelbart.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Forxiga:

- om du har diabetes och har problem med njurarna – din läkare kan be dig ta ett ytterligare eller ett annat läkemedel för att kontrollera ditt blodsocker.
- om du har typ 1-diabetes och hjärtsvikt - din läkare kan be dig att ta ett annat läkemedel för din hjärtsvikt.
- om du har problem med levern.
- om du får läkemedel som sänker blodtrycket (blodtryckssänkande medel) och har haft lågt blodtryck (hypotoni). Mer information ges nedan under "Andra läkemedel och Forxiga".
- om du har mycket höga nivåer av socker i blodet som kan göra att du kan bli uttorkad (tappa för mycket kroppsvätska). Möjliga symtom på uttorkning anges i avsnitt 4. Tala om för din läkare innan du börjar ta Forxiga om du har något av dessa tecken.
- om du får illamående, kräkningar eller feber eller om du inte kan äta eller dricka. Dessa tillstånd kan orsaka uttorkning. Din läkare kan be dig sluta ta Forxiga tills du återhämtat dig för att förhindra uttorkning.
- om du ofta får urinvägsinfektioner.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Forxiga.

Diabetes och fotvård

Om du har diabetes är det viktigt att kontrollera fötterna regelbundet och att följa de råd om fotvård som lämnas av sjukvårdspersonalen.

Njurfunktion

Om du har diabetes ska dina njurar kontrolleras innan du börjar ta och medan du tar detta läkemedel.

Socker i urinen

På grund av hur Forxiga verkar, kommer din urin att visa positivt testresultat för socker när du tar detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Forxiga rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder, eftersom det inte har studerats hos dessa patienter.

Andra läkemedel och Forxiga

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala i synnerhet om för din läkare:

- om du tar ett läkemedel som används för att avlägsna vätska från kroppen (diuretika).
- om du har typ 2-diabetes och tar andra läkemedel som sänker blodsockernivåerna, till exempel insulin eller ett läkemedel som innehåller "sulfonureider". Din läkare vill kanske sänka dosen av de andra läkemedlen för att förhindra att du får låga blodsockernivåer (hypoglykemi).

Om du tar Forxiga för typ 1-diabetes är det viktigt att du fortsätter använda insulin.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel. Du ska sluta att ta detta läkemedel om du blir gravid, eftersom det inte rekommenderas under graviditetens andra och tredje trimester (graviditetens sista sex månader). Tala med din läkare om det bästa sättet att kontrollera ditt blodsocker när du är gravid.

Tala med din läkare om du vill amma eller ammar innan du tar detta läkemedel. Använd inte Forxiga om du ammar. Det är inte känt om detta läkemedel passerar över till bröstmjök.

Körförmåga och användning av maskiner

Forxiga har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Om du tar detta läkemedel tillsammans med andra läkemedel som kallas sulfonureider eller med insulin kan detta orsaka alltför låga blodsockernivåer (hypoglykemi), som kan orsaka symtom såsom skakningar, svettning och synförändring och påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner.

Kör inte bil och använd inte några verktyg eller maskiner om du känner dig yr när du tar Forxiga.

Forxiga innehåller laktos

Forxiga innehåller laktos (mjölksocker). Om din läkare har talat om för dig att du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Forxiga

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Om du tar Forxiga för typ 1-diabetes:

- Rekommenderad dos är en 5 mg tablett varje dag.

Om du tar Forxiga för typ 2-diabetes eller för hjärtsvikt:

- Rekommenderad dos är en 10 mg tablett varje dag.
- Din läkare kan låta dig börja med en dos på 5 mg om du har leverproblem.
- Din läkare ordinerar den styrka som är rätt för dig.

Ta detta läkemedel

- Svälj tablett hel med ett halvt glas vatten.
- Du kan ta tablett med eller utan mat.
- Du kan ta tablett när som helst under dagen. Försök dock att ta den vid samma tidpunkt varje dag. Det hjälper dig att komma ihåg att ta den.

Din läkare kan ordinera Forxiga tillsammans med annat/andra läkemedel. Kom ihåg att ta dessa andra läkemedel enligt läkarens anvisningar. Det ger det bästa resultatet för din hälsa.

Kost och motion kan hjälpa din kropp att bättre utnyttja blodsockret. Om du har diabetes är det viktigt att du fortsätter följa de kost- och motionsprogram som din läkare rekommenderat under den tid du tar Forxiga.

Om du har tagit för stor mängd av Forxiga

Om du har tagit för många tabletter av Forxiga, tala med läkare eller uppsök ett sjukhus omedelbart. Ta läkemedelsförpackningen med dig.

Om du har glömt att ta Forxiga

Vad du ska göra om du har glömt att ta en tablett beror på hur lång tid det är kvar tills nästa dos.

- Om det är 12 timmar eller mer tills du ska ta nästa dos, ta en dos Forxiga så snart du kommer ihåg det. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.
- Om det är mindre än 12 timmar tills du ska ta nästa dos, hoppa över den glömda dosen. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.
- Ta inte dubbel dos Forxiga för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Forxiga

Sluta inte ta Forxiga utan att först tala med din läkare. Om du har diabetes kan ditt blodsocker höjas om du inte tar detta läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus om du får någon av följande biverkningar:

- **angioödem**, är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare).
Detta är tecknen på angioödem:
 - svullnad av ansikte, tunga eller svalg
 - svårigheter att svälja
 - nässelutslag och andningssvårigheter
- **diabetesketoacidosis** - detta är vanligt hos patienter med typ 1-diabetes (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) och sällsynt hos patienter med typ 2-diabetes (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
Detta är tecknen på diabetesketoacidosis (se även avsnitt 2 Varningar och försiktighet):
 - förhöjda nivåer av ”ketonkroppar” i urinen eller blodet
 - illamående eller kräkningar
 - magsmärta
 - kraftig törst
 - snabb och djup andning
 - förvirring
 - ovanlig sömnighet eller trötthet
 - en söttaktig lukt på andedräkten, en söttaktig smak eller metallsmak i munnen eller en annorlunda lukt på urin eller svett
 - snabb viktminskning.

Detta kan uppträda oavsett blodsockernivå. Din läkare kan besluta att tillfälligt eller varaktigt avbryta behandlingen med Forxiga.

- **nekrotiserande fasciit i perineum** eller Fourniers gangrän, en allvarlig mjukvävnadsinfektion i könsorganen eller området mellan könsorganen och ändtarmen, är mycket sällsynt.

Sluta ta Forxiga och uppsök en läkare så snart som möjligt om du märker någon av följande allvarliga biverkningar:

- **urinvägsinfektion**, är vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).
Följande är symtom på svår urinvägsinfektion:
 - feber och/eller frossa
 - brännande känsla vid vattenkastning (urinering)
 - smärta i ryggen eller sidan.

Även om det är ovanligt, tala genast om för din läkare om du upptäcker blod i urinen.

Kontakta din läkare så snart som möjligt om du har någon av följande biverkningar:

- **låga blodsockernivåer** (hypoglykemi), detta är mycket vanligt (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) hos patienter med diabetes som tar detta läkemedel med sulfonureider eller insulin. Följande är symtom på lågt blodsocker:
 - skakningar, svettningar, stark oro, snabba hjärtslag
 - hungerkänsla, huvudvärk, synförändringar
 - humörförändring eller förvirringskänsla.

Din läkare kan tala om för dig hur låga blodsockernivåer ska behandlas och vad du ska göra om du får något av ovanstående symtom.

Övriga biverkningar vid användning av Forxiga:

Vanliga

- infektion i underlivet (torsk) på penis eller i slidan (kan ge irritation, klåda, onormal flytning eller lukt)
- ryggsmärta
- större urinmängd än vanligt eller behov av att kissa oftare
- förändringar av blodkolesterol- eller blodfettnivåerna (visat i tester)
- öknings av mängden röda blodkroppar i blodet (visat i tester)
- minskning av kreatininclearance, ett mått på njurfunktionen (visat i tester) i början av behandlingen
- yrsel
- utslag

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- förlust av för mycket vätska från din kropp (dehydrering, tecken kan inkludera mycket torr eller klibbig mun, kissa lite eller inget alls, eller snabba hjärtslag)
- törst
- förstoppning
- uppvaknande på natten för att kissa
- muntorrhet
- viktnedgång
- ökning av kreatinin (visat genom laboratorieblodprover) i början av behandlingen
- ökning av urea (visat genom laboratorieblodprover)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Forxiga ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterförpackningen eller kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är dapagliflozin.
Varje Forxiga 5 mg filmdragerad tablett (tablett) innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin.
- Övriga innehållsämnen är:
 - tablettkärna: mikrokristallin cellulosa (E460i), laktos (se avsnitt 2 ”Forxiga innehåller laktos”), krosopovidon (E1202), kiseldioxid (E551), magnesiumstearat (E470b).
 - filmdragering: polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), makrogol 3350, talk (E553b), gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter är gula och runda med en diameter på 0,7 cm. De har ”5” på den ena sidan och ”1427” på den andra sidan.

Forxiga 5 mg tabletter finns tillgängliga i aluminiumblister i förpackningsstorlekarna 14, 28 eller 98 filmdragerade tabletter i icke-perforerade kalenderblister och 30x1 eller 90x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till patienten

Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter dapagliflozin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Det gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Forxiga är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Forxiga
3. Hur du tar Forxiga
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Forxiga ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Forxiga är och vad det används för

Vad Forxiga är

Forxiga innehåller den aktiva substansen dapagliflozin. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas ”natriumglukosamtransportör (SGLT2)-hämmare”. De verkar genom att blockera SGLT2-proteinet i dina njurar. Genom att blockera detta protein avlägsnas blodsocker (glukos), salt (natrium) och vatten från din kropp via urinen.

Vad Forxiga används för

Forxiga används hos vuxna patienter (18 år och äldre) för att behandla:

- **Typ 2-diabetes:**
 - om din typ 2-diabetes inte kan kontrolleras med kost och motion.
 - Forxiga kan användas ensamt eller tillsammans med andra läkemedel för behandling av diabetes.
 - Det är viktigt att fortsätta att följa de råd om kost och motion som du har fått från din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- **Hjärtsvikt**
 - hos patienter med symtom på grund av att hjärtats pumpfunktion är svag.

Vad är typ 2-diabetes och hur kan Forxiga hjälpa?

- Vid typ 2-diabetes tillverkar inte din kropp tillräckligt med insulin eller kan inte använda insulinet som bildas på rätt sätt. Detta leder till en hög blodsockernivå. Detta kan leda till allvarliga problem såsom hjärt- eller njursjukdom, blindhet och dålig cirkulation i dina armar och ben.
- Forxiga verkar genom att avlägsna överflödigt socker från din kropp. Det kan också hjälpa till att förebygga hjärtsjukdom.

Vad är hjärtsvikt och hur kan Forxiga hjälpa?

- Denna typ av hjärtsvikt inträffar när hjärtat är svagt och inte kan pumpa tillräckligt med blod till lungorna och resten av kroppen. Detta kan leda till allvarliga medicinska problem och behov av sjukhusvård.
- De vanligaste symtomen på hjärtsvikt är andfäddhet, att känna sig trött eller mycket trött hela

tiden, och svullna vrister.

- Forxiga hjälper till att skydda ditt hjärta från att bli svagare och förbättrar dina symptom. Det kan minska behovet av att åka till sjukhuset och kan hjälpa vissa patienter att leva längre.

2. Vad du behöver veta innan du tar Forxiga

Ta inte Forxiga

- om du är allergisk mot dapagliflozin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus:

Diabetesketoacidosis:

- Om du har diabetes och upplever illamående eller kräkningar, magsmärter, kraftig törst, snabb och djup andning, förvirring, ovanlig sömnhet eller trötthet, en sötaktig andedräkt, en sötaktig smak eller metallsmak i munnen, en annorlunda lukt på urin eller svett eller snabb viktnedgång.
- Symtomen ovan kan vara tecken på ”diabetesketoacidosis” – ett allvarligt, ibland livshotande problem som du kan få vid diabetes på grund av ökade nivåer av ”ketonkroppar” i urinen eller blodet. Detta visar sig i tester.
- Risken för att utveckla diabetesketoacidosis kan öka vid utdragen fasta, hög alkoholkonsumtion, vätskebrist, plötslig sänkning av insulindosen eller ett större behov av insulin på grund av en större operation eller en allvarlig sjukdom.
- När du behandlas med Forxiga kan diabetesketoacidosis inträffa även om din blodsockernivå är normal.

Om du misstänker att du har diabetesketoacidosis, kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus och ta inte detta läkemedel.

Nekrotiserande fasciit i perineum:

- Tala genast med din läkare om du drabbas av en kombination av symptom som smärta, ömhet, rodnad eller svullnad i könsorganen eller området mellan könsorganen och ändtarmen tillsammans med feber eller allmän sjukdomskänsla. Dessa symptom kan vara ett tecken på en sällsynt men allvarlig och i värsta fall livshotande infektion som kallas nekrotiserande fasciit i perineum eller Fourniers gangrän vilken förstör vävnaden under huden. Fourniers gangrän måste behandlas omedelbart.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Forxiga:

- om du har ”typ 1-diabetes” – den typ som vanligtvis börjar när man är ung, och kroppen inte producerar något insulin.
- om du har diabetes och har problem med njurarna – din läkare kan be dig ta ett ytterligare eller ett annat läkemedel för att kontrollera ditt blodsocker.
- om du har problem med levern – din läkare kan börja ge dig en lägre dos.
- om du får läkemedel som sänker blodtrycket (blodtryckssänkande medel) och har haft lågt blodtryck (hypotoni). Mer information ges nedan under ”Andra läkemedel och Forxiga.”
- om du har mycket höga nivåer av socker i blodet som kan göra att du kan bli uttorkad (tappa för mycket kroppsvätska). Möjliga symptom på uttorkning anges i avsnitt 4. Tala om för din läkare innan du börjar ta Forxiga om du har något av dessa tecken.
- om du får illamående, kräkningar eller feber eller om du inte kan äta eller dricka. Dessa tillstånd kan orsaka uttorkning. Din läkare kan be dig sluta ta Forxiga tills du återhämtat dig för att förhindra uttorkning.
- om du ofta får urinvägsinfektioner.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Forxiga.

Diabetes och fotvård

Om du har diabetes är det viktigt att kontrollera fötterna regelbundet och att följa de råd om fotvård som lämnas av sjukvårdspersonalen.

Njurfunktion

Om du har diabetes ska dina njurar kontrolleras innan du börjar ta och medan du tar detta läkemedel.

socker i urinen

På grund av hur Forxiga verkar, kommer din urin att visa positivt testresultat för socker när du tar detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Forxiga rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder, eftersom det inte har studerats hos dessa patienter.

Andra läkemedel och Forxiga

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala i synnerhet om för din läkare:

- om du tar ett läkemedel som används för att avlägsna vätska från kroppen (diuretika).
- om du har typ 2-diabetes och tar andra läkemedel som sänker blodsockernivåerna, till exempel insulin eller ett läkemedel som innehåller ”sulfonureider”. Din läkare vill kanske sänka dosen av de andra läkemedlen för att förhindra att du får låga blodsockernivåer (hypoglykemi).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel. Du ska sluta att ta detta läkemedel om du blir gravid, eftersom det inte rekommenderas under graviditetens andra och tredje trimester (graviditetens sista sex månader). Tala med din läkare om det bästa sättet att kontrollera ditt blodsocker när du är gravid.

Tala med din läkare om du vill amma eller ammar innan du tar detta läkemedel. Använd inte Forxiga om du ammar. Det är inte känt om detta läkemedel passerar över till bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Forxiga har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Om du tar detta läkemedel tillsammans med andra läkemedel som kallas sulfonureider eller med insulin kan detta orsaka alltför låga blodsockernivåer (hypoglykemi), som kan orsaka symtom såsom skakningar, svettning och synförändring och påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner.

Kör inte bil och använd inte några verktyg eller maskiner om du känner dig yr när du tar Forxiga.

Forxiga innehåller laktos

Forxiga innehåller laktos (mjölksocker). Om din läkare har talat om för dig att du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Forxiga

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

- Rekommenderad dos är en 10 mg tablett varje dag.
- Din läkare kan låta dig börja med en dos på 5 mg om du har leverproblem.

- Din läkare ordinerar den styrka som är rätt för dig.

Ta detta läkemedel

- Svälj tabletten hel med ett halvt glas vatten.
- Du kan ta tabletten med eller utan mat.
- Du kan ta tabletten när som helst under dagen. Försök dock att ta den vid samma tidpunkt varje dag. Det hjälper dig att komma ihåg att ta den.

Din läkare kan ordinera Forxiga tillsammans med annat/andra läkemedel. Kom ihåg att ta dessa andra läkemedel enligt läkarens anvisningar. Det ger det bästa resultatet för din hälsa.

Kost och motion kan hjälpa din kropp att bättre utnyttja blodsockret. Om du har diabetes är det viktigt att du fortsätter följa de kost- och motionsprogram som din läkare rekommenderat medan du tar Forxiga.

Om du har tagit för stor mängd av Forxiga

Om du har tagit för många tabletter av Forxiga, tala med läkare eller uppsök ett sjukhus omedelbart. Ta läkemedelsförpackningen med dig.

Om du har glömt att ta Forxiga

Vad du ska göra om du har glömt att ta en tablett beror på hur lång tid det är kvar tills nästa dos.

- Om det är 12 timmar eller mer tills du ska ta nästa dos, ta en dos Forxiga så snart du kommer ihåg det. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.
- Om det är mindre än 12 timmar tills du ska ta nästa dos, hoppa över den glömda dosen. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.
- Ta inte dubbel dos Forxiga för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Forxiga

Sluta inte ta Forxiga utan att först tala med din läkare. Om du har diabetes kan ditt blodsocker höjas om du inte tar detta läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus om du får någon av följande biverkningar:

- **angioödem**, är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare). Detta är tecknen på angioödem:
 - svullnad av ansikte, tunga eller svalg
 - svårigheter att svälja
 - nässelutslag och andningssvårigheter
- **diabetesketoacidosis** - detta är sällsynt förekommande hos patienter med typ 2-diabetes (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer). Detta är tecknen på diabetesketoacidosis (se även avsnitt 2 Varningar och försiktighet):
 - förhöjda nivåer av "ketonkroppar" i urinen eller blodet
 - illamående eller kräkningar
 - magsmärta
 - kraftig törst
 - snabb och djup andning
 - förvirring
 - ovanlig sömnhet eller trötthet
 - en söttaktig lukt på andedräkten, en söttaktig smak eller metallsmak i munnen eller en

- annorlunda lukt på urin eller svett
- snabb viktninskning.

Detta kan uppträda oavsett blodsockernivån. Din läkare kan besluta att tillfälligt eller varaktigt avbryta behandlingen med Forxiga.

- **nekrotiserande fasciit i perineum** eller Fourniers gangrän, en allvarlig mjukvävnadsinfektion i könsorganen eller området mellan könsorganen och ändtarmen, är mycket sällsynt.

Sluta ta Forxiga och uppsök en läkare så snart som möjligt om du märker någon av följande allvarliga biverkningar:

- **urinvägsinfektion**, är vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer). Följande är symtom på svår urinvägsinfektion:
 - feber och/eller frossa
 - brännande känsla vid vattenkastning (urinering)
 - smärta i ryggen eller sidan.

Även om det är ovanligt, tala genast om för din läkare om du upptäcker blod i urinen.

Kontakta din läkare så snart som möjligt om du har någon av följande biverkningar:

- **låga blodsockernivåer** (hypoglykemi), detta är mycket vanligt (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) hos patienter med diabetes som tar detta läkemedel med sulfonureider eller insulin. Följande är symtom på lågt blodsocker:
 - skakningar, svettningar, stark oro, snabba hjärtslag
 - hungerkänsla, huvudvärk, synförändringar
 - humörförändring eller förvirringskänsla.

Din läkare kan tala om för dig hur låga blodsockernivåer ska behandlas och vad du ska göra om du får något av ovanstående symtom.

Övriga biverkningar vid användning av Forxiga:

Vanliga

- infektion i underlivet (torsk) på penis eller i slidan (kan ge irritation, klåda, onormal flytning eller lukt)
- ryggsmärta
- större urinmängd än vanligt eller behov av att kissa oftare
- förändringar av blodkolesterol- eller blodfettnivåerna (visat i tester)
- ökning av mängden röda blodkroppar i blodet (visat i tester)
- minskning av kreatininclearance, ett mått på njurfunktionen (visat i tester) i början av behandlingen
- yrsel
- utslag

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- förlust av för mycket vätska från din kropp (dehydrering, tecken kan inkludera mycket torr eller klibbig mun, kissa lite eller inget alls, eller snabba hjärtslag)
- törst
- förstoppning
- uppvaknande på natten för att kissa
- muntorrhet
- viktninskning
- ökning av kreatinin (visat genom laboratorieblodprover) i början av behandlingen
- ökning av urea (visat genom laboratorieblodprover)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar

direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Forxiga ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterförpackningen eller kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är dapagliflozin.
Varje Forxiga 10 mg filmdragerad tablett (tablett) innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 10 mg dapagliflozin.
- Övriga innehållsämnen är:
 - tablettkärna: mikrokristallin cellulosa (E460i), laktos (se avsnitt 2 ”Forxiga innehåller laktos”), krospovidon (E1202), kiseldioxid (E551), magnesiumstearat (E470b).
 - filmdragering: polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), makrogol 3350, talk (E553b), gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter är gula och rombiska, ungefär 1,1 x 0,8 cm diagonalt. De har ”10” på den ena sidan och ”1428” på den andra sidan.

Forxiga 10 mg tabletter finns tillgängliga i aluminiumblister i förpackningsstorlekarna 14, 28 eller 98 filmdragerade tabletter i icke-perforerade kalenderblister och 10x1, 30x1 eller 90x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park

Macclesfield
SK10 2NA
Storbritannien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.