

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Forxiga 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 25 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Keltainen, kaksoiskupera, halkaisijaltaan 0,7 cm:n suuruinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "5" ja toisella puolella merkintä "1427".

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Forxiga on tarkoitettu tyypin 2 diabetesta sairastaville yli 18-vuotiaille aikuispotilaille parantamaan glukoositasapainoa:

#### Monoterapiana

Kun ruokavaliolla ja liikunnalla ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa potilailla, joilla metformiinin käyttöä ei voida pitää tarkoituksenmukaisena sietokyvyttömyyden takia.

#### Yhdistelmähoitona

Yhdistettynä muihin verensokeria alentaviin lääkevalmisteisiin, mukaan lukien insuliini, kun niiden käytöllä ei yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa saavuteta riittävää glukoositasapainoa (lisätietoja eri yhdistelmistä on kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Monoterapia- ja yhdistelmähoito

Suosittelu dapagliflotsiiniannos on 10 mg kerran vuorokaudessa monoterapiana ja yhdistelmähoidossa muiden verensokeria alentavien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien insuliini. Kun dapagliflotsiinia käytetään yhdessä insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen, kuten sulfonyyliurean, kanssa, voidaan harkita insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen annoksen pienentämistä hypoglykemian riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

## Erityisryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Dapagliflotsiinin teho riippuu munuaisten toiminnasta. Dapagliflotsiinin teho on alentunut potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja todennäköisesti puuttuu potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Forxigan käyttöä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaat, joiden kreatiniinin poistuma [Pt-Krea-Cl] on < 60 ml/min tai joiden arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] on < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta.

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan 5 mg aloitusannosta. Jos annos on hyvin siedetty, voidaan annosta nostaa 10 mg:aan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)*

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iän perusteella, Munuaisten toimintakyky ja nestehukan riski on otettava huomioon (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Koska kokemusta 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on vähän, dapagliflotsiinihoidon aloittamista ei suositella.

### *Pediatriset potilaat*

Dapagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

## Antotapa

Forxiga voidaan ottaa suun kautta kerran vuorokaudessa mihin aikaan vuorokaudesta tahansa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Tabletit on nieltävä kokonaisina.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Yleistä

Forxigaa ei tule käyttää tyypin 1 diabetesta tai diabeettista ketoasidoosia sairastavien potilaiden hoitoon.

### Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Dapagliflotsiinin teho riippuu munuaisten toiminnasta. Teho on alentunut potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja todennäköisesti puuttuu potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Potilaista, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (Pt-Krea-Cl < 60 ml/min tai eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kreatiniini-, fosfori- ja lisäkilpirauhashormoniarvojen suurenemista sekä hypotensiota ilmeni haittavaikutuksina enemmän dapagliflotsiini-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Forxigan käyttöä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (Pt-Krea-Cl < 60 ml/min tai eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Forxigaa ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (Pt-Krea-Cl < 30 ml/min tai eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (ESRD) sairastavilla potilailla.

Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan seuraavasti:

- Ennen dapagliflotsiinihoidon aloittamista ja sen jälkeen vähintään kerran vuodessa (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2)
- Ennen sellaisten lääkkeiden samanaikaisen annon aloittamista, jotka saattavat heikentää munuaisten toimintaa ja säännöllisesti sen jälkeen
- Vähintään 2–4 kertaa vuodessa, kun munuaisten toiminnanvajakuksen vaikeusaste lähenee

kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa. Jos kreatiniinin poistuma (Pt-Krea-Cl) laskee < 60 ml/min tai eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dapagliflotsiinihoito on keskeytettävä.

#### Käyttö maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa on vähän kokemusta käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Dapagliflotsiinihoito suurenee potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Käyttö nestehukan, hypotension ja/tai elektrolyytitasapainon häiriön riskiryhmään kuuluvilla potilaille

Vaikutusmekanisminsa vuoksi dapagliflotsiini lisää virtsaneritystä, mihin liittyy vähäinen verenpaineen lasku (ks. kohta 5.1). Lasku voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on erittäin korkea veren glukoosipitoisuus.

Dapagliflotsiinin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat loop-diureetteja (ks. kohta 4.5) tai potilaille, joilla on nestehukka, esim. akuutin sairauden (kuten maha-suolikanavan sairaus) vuoksi.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joille dapagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen lasku saattaa olla riski, kuten potilailla, joilla tiedetään olevan sydän-verisuonisairaus, potilailla, joilla on ollut hypotensiota verenpainelääkityksen yhteydessä, tai iäkkäillä potilailla.

Kun dapagliflotsiinia käyttävillä potilailla on lisäksi muita sairaustiloja, jotka saattavat johtaa nestehukkaan, suositellaan nestetasapainon huolellista seuranta (esim. lääkärintarkastus, verenpainemittaukset, laboratoriotutkimukset mukaan lukien hematokriitti) ja elektrolyytitasapainon seuranta. Dapagliflotsiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä suositellaan, jos potilaalle kehittyy nestehukka, kunnes nestehukka on korjaantunut (ks. kohta 4.8).

#### Diabeettinen ketoasidoosi

Harvinaisia diabeettisen ketoasidoosin tapauksia, myös henkeä uhkaavia, on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen potilailla, joita on hoidettu SGLT2:n estäjillä, dapagliflotsiini mukaan lukien. Useissa tapauksissa sairaustila ilmeni epätyypillisenä sikäli, että veren glukoosipitoisuudet olivat vain jonkin verran koholla, alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei tiedetä, ilmeneekö diabeettista ketoasidoosia todennäköisemmin käytettäessä suuria dapagliflotsiiniannoksia.

Diabeettisen ketoasidoosin riski täytyy ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, epänormaalin voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista väsymystä tai uneliaisuutta. Jos tällaisia oireita ilmenee, potilas on tutkittava ketoasidoosin varalta välittömästi veren glukoosipitoisuudesta riippumatta.

Dapagliflotsiinihoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla epäillään olevan tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi.

Hoito on keskeytettävä potilailta, jotka ovat sairaalahoidossa suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Molemmissa tapauksissa dapagliflotsiinihoito voidaan aloittaa uudelleen sen jälkeen, kun potilaan tila on jälleen vakaa.

Ennen dapagliflotsiinihoidon aloittamista on otettava huomioon potilaalla aiemmin ilmenneet tekijät, jotka saattavat altistaa ketoasidoosille.

Suurentuneen diabeettisen ketoasidoosin riskiryhmään saattavat kuulua potilaat, joiden toiminnallisten beetasolujen määrä on vähentynyt (kuten tyyppi 2 diabetesta sairastavat potilaat, joiden C-peptidiarvot ovat pienet, tai potilaat, joilla on aikuisiällä alkava autoimmuunityyppinen diabetes (LADA) tai joilla on aiemmin ollut haimatulehdus), potilaat, joilla on rajoittuneeseen ravinnonsaantiin tai vaikeaan nestehukkaan johtava tila, potilaat, joiden insuliiniannosta on pienennetty, ja potilaat, joiden insuliinin tarve on lisääntynyt akuutin sairauden, leikkauksen tai alkoholin väärinkäytön vuoksi. SGLT2:n estäjiä on käytettävä varoen tällaisille potilaille.

Hoitoa SGLT2:n estäjällä ei suositella aloittamaan uudelleen, jos potilaalla on aiemmin ollut diabeettinen ketoasidoosi SGLT2-hoidon aikana eikä diabeettiselle ketoasidoosille ole löytynyt muuta selkeää selittävää syytä, joka on korjautunut.

Dapagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla ei ole varmistettu eikä dapagliflotsiinia pidä käyttää tyyppin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon. Kliinisistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot viittaavat siihen, että diabeettista ketoasidoosia ilmenee yleisenä haittavaikutuksena tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka saavat SGLT2:n estäjiä.

#### Virtsatieinfektiot

Virtsatieinfektioita raportoitiin useammin dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla yhdistetyssä analyysissä 24 viikon ajalta (ks. kohta 4.8). Pyelonefriitti oli melko harvinainen, ja sitä esiintyi yhtä usein kuin verrokkiryhmässä. Glukoosin erittyminen virtsaan saattaa lisätä virtsatieinfektion riskiä. Siksi dapagliflotsiinihoidon väliaikaista keskeyttämistä on harkittava hoidettaessa pyelonefriittiä tai urosepsistä.

#### Iäkkäät potilaat

Munuaisten vajaatoiminta ja/tai munuaisten toimintaan mahdollisesti vaikuttavien verenpainelääkkeiden, kuten angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE-I) ja angiotensiinireseptorin salpaajien (ATR:n salpaaja), käyttö on todennäköisempää iäkkäillä potilailla. Kaikille potilaille munuaisten toiminnasta annetut suositukset koskevat myös iäkkäitä potilaita (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Vähintään 65-vuotiaista tutkimushenkilöistä dapagliflotsiinia saaneilla todettiin useammin munuaisten toiminnan heikkenemiseen ja vajaatoimintaan liittyviä haittavaikutuksia kuin lumeryhmään kuuluneilla. Yleisin raportoitu munuaisten toimintaan liittyvä haittavaikutus oli seerumin kreatiiniinipitoisuuden kohoaminen, joka oli pääosin ohimenevää ja palautuvaa (ks. kohta 4.8).

Iäkkäillä potilailla voi olla suurempi nestehukan riski, ja heitä hoidetaan todennäköisemmin diureeteilla. Vähintään 65-vuotiaista tutkimushenkilöistä dapagliflotsiinia saaneilla todettiin useammin nestehukkaan liittyvä haittavaikutus (ks. kohta 4.8).

Kokemusta 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on vähän. Dapagliflotsiinihoidon aloittamista tälle potilasryhmälle ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Sydämen vajaatoiminta

Kokemusta NYHA-luokkien I-II potilaiden hoidosta on rajallisesti, eikä ole lainkaan kokemusta kliinisistä tutkimuksista dapagliflotsiinilla NYHA-luokkien III-IV potilailla.

#### Käyttö potilaille, joita hoidetaan pioglitatsonilla

Vaikka syy-yhteys dapagliflotsiinin ja virtsarakkosyövän välillä on epätodennäköinen (ks. kohdat 4.8 ja 5.3), dapagliflotsiinin käyttöä ei varmuuden vuoksi suositella samanaikaisesti pioglitatsonia saaville potilaille. Pioglitatsonista saatavilla olevat epidemiologiset tiedot viittaavat hieman kohonneeseen virtsarakkosyövän riskiin diabetespotilailla, joita hoidetaan pioglitasonilla.

#### Suurentunut hematokriitti

Dapagliflotsiinihoidon yhteydessä on havaittu hematokriitin suurentumista (ks. kohta 4.8), tästä syystä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on jo suurentunut hematokriitti.

#### Yhdistelmät, joita ei ole tutkittu

Dapagliflotsiinin käyttöä yhdessä glukagonin kaltaisten peptidi 1:n (GLP-1) analogien kanssa ei ole tutkittu.

#### Virtsan laboratoriotutkimukset

Forxigan toimintamekanismin vuoksi potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen.

#### Laktoosi

Tabletit sisältävät vedetöntä laktoosia. Harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasinpuutosta tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastavien potilaiden ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

###### Diureetit

Dapagliflotsiini voi lisätä tiatsidi- ja loop-diureettien diureettisia vaikutuksia, ja nestehukan ja hypotension riski voi kohota (ks. kohta 4.4).

###### Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet, kuten sulfonyyliureat, aiheuttavat hypoglykemiaa. Siksi insuliiniannosta tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen annosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemiariskin pienentämiseksi yhdistelmähoidossa dapagliflotsiinin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

##### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Dapagliflotsiini metaboloituu pääasiassa UDP-glukuronosyltransferaasi 1A9 -entsyymien (UGT1A9) välittämän glukuronidikonjugaation kautta.

*In vitro* -tutkimuksissa dapagliflotsiini ei estänyt sytokromi P450:tä (CYP) 1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymejä eikä indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- tai CYP3A4-entsyymejä. Tämän vuoksi dapagliflotsiinin ei odoteta muuttavan näiden entsyymien kautta metaboloituvien, samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden metabolista puhdistumaa.

##### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset dapagliflotsiiniin

Terveillä tutkimushenkilöillä pääasiassa kerta-annosta käyttämällä tehdyt yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, että metformiini, pioglitatsoni, sitagliptiini, glimepiridi, vogliboosi, hydroklorotiatsidi, bumetanidi, valsartaani tai simvastatiini eivät muuta dapagliflotsiinin farmakokinetiikkaa.

Kun rifampisiinia (useiden aktiivisten kuljettajaproteiinien ja lääkkeitä metaboloivien entsyymien induktori) annettiin samanaikaisesti dapagliflotsiinin kanssa, dapagliflotsiinin systeemisessä altistuksessa (AUC) havaittiin rifampisiinin annon jälkeen 22 %:n pieneneminen, mutta kliinisesti merkittävää vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana ei todettu. Annoksen muuttamista ei suositella. Kliinisesti merkittävää vaikutusta ei odoteta muiden induktorien (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali) samanaikaisen annon yhteydessä.

Dapagliflotsiinin ja mefenaamihapon (UGT1A9:n estäjä) samanaikaisen annon jälkeen havaittiin 55 %:n suureneminen dapagliflotsiinin systeemisessä altistuksessa, mutta ei kliinisesti merkityksellistä vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana. Annoksen muuttamista ei suositella.

##### Dapagliflotsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Terveillä tutkimushenkilöillä pääasiassa kerta-annoksia käyttämällä tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa dapagliflotsiinin ei todettu muuttavan metformiinin, pioglitatsonin, sitagliptiinin, glimepiridin, hydroklooritiatsidin, bumetanidin, valsartaanin, digoksiinin (P-gp-substraatti) tai varfariinin (S-varfariini, CYP2C9-substraatti) farmakokinetiikkaa tai varfariinin veren hyytymistä estäviä vaikutuksia INR-lukemilla mitattuna. Dapagliflotsiinin kerta-annoksen 20 mg ja simvastatiinin samanaikainen käyttö (CYP3A4-substraatti) suurensi simvastatiinin AUC-arvoa 19 % ja simvastatiinihapon AUC-arvoa 31 %. Suurentuneita simvastatiinin ja simvastatiinihapon pitoisuuksia ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

##### Muut yhteisvaikutukset

Tupakoinnin, ruokavalion, kasvirohdosvalmisteiden ja alkoholin käytön vaikutuksia dapagliflotsiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

## Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

## **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Dapagliflotsiinia ei ole tutkittu raskaana olevien naisten hoidossa. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu toksisia vaikutuksia kehittyvään munuaiseen ajanjaksolla, joka vastaa ihmisen toista ja kolmatta raskauskolmannesta (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi dapagliflotsiinia ei pidä käyttää toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Dapagliflotsiinihoito on keskeytettävä raskauden havaitsemisen jälkeen.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö dapagliflotsiini ja/tai sen metaboliitit rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet dapagliflotsiinin/metaboliittien erittyvän maitoon sekä farmakologisesti välittyviä vaikutuksia imeväisiin (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Dapagliflotsiinia ei tule käyttää rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Dapagliflotsiinin vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Millään tutkitulla dapagliflotsiiniannoksella ei ollut vaikutusta uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Forxigalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, tai vaikutus ei ole merkityksellinen. Potilaita on varoitettava hypoglykemian riskistä, kun dapagliflotsiinia käytetään samanaikaisesti sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ennalta määritellyssä 13:sta lumekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä 2 360 tutkimushenkilöä oli saanut dapagliflotsiinia annoksella 10 mg ja 2 295 tutkimushenkilöä lumelääkettä.

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus oli hypoglykemia, jonka ilmeneminen riippui kussakin tutkimuksessa käytetystä taustahoidosta. Lievien hypoglykemioiden esiintyvyyttä oli samanlainen kaikissa hoitoryhmissä, mukaan lukien lumelääkeryhmä, lukuun ottamatta tutkimuksia, joissa käytettiin lisähoitona sulfonyyliureaa ja insuliinia. Hypoglykemia oli yleisempää yhdistelmähoidoissa sulfonyyliurean ja insuliinin kanssa (ks. kohta *Hypoglykemia jäljempänä*).

### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset on havaittu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Yksikään haittavaikutuksista ei ollut annosriippuvainen. Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen (SOC) mukaan. Esiintymistiheyden luokat on muodostettu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### **Taulukko 1. Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa<sup>a</sup> havaitut haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmäluokitus</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen*</b>	<b>Melko harvinainen**</b>	<b>Harvinainen</b>
<i>Infektiot</i>		Vulvovaginiitti,	Sieni-infektio**	

		balaniitti ja vastaavat genitaali- infektiot <sup>*,b,c</sup> Virtsatieinfektiot <sup>*,b,d</sup>		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hypoglykemia (kun käytettiin yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa) <sup>b</sup>		Nestehukka <sup>b,c</sup> Jano <sup>**</sup>	Diabeettinenketoasidoosi <sup>1</sup>
<i>Hermosto</i>		Huimaus		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			Ummetus <sup>**</sup> Suun kuivuus <sup>**</sup>	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Selkäkipu <sup>*</sup>		
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		Dysuria Polyuria <sup>*,f</sup>	Nokturia <sup>**</sup> Munuaisten vajaatoiminta <sup>**b</sup>	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Vulvovaginaalinen kutina <sup>**</sup> Sukupuolielinten kutina <sup>**</sup>	
<i>Tutkimukset</i>		Hematokriitin kohoaminen <sup>g</sup> Pientynyt kreatiniinin munuaispuhdistuma <sup>b</sup> Dyslipidemia <sup>h</sup>	Veren kreatiniinipitoisuuden kohoaminen <sup>**b</sup> Veren ureapitoisuuden kohoaminen <sup>**</sup> Painon lasku <sup>**</sup>	

<sup>a</sup>Taulukossa näkyvät tulokset viikolle 24 saakka (lyhytkestoinen) glukoositasapainon palauttamisesta (glycaemic rescue) riippumatta.

<sup>b</sup>Lisätietoja on vastaavassa alakohdassa.

<sup>c</sup>Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaali-infektiot sisältävät esim. seuraavat ennalta määritellyt termit: vulvovaginaalinen mykoottinen infektio, vaginaalinen infektio, balaniitti, genitaalialueen sieni-infektio, vulvovaginaalinen kandidiaasi, vulvovaginiitti, Candidan aiheuttama balaniitti, genitaalialueen kandidiaasi, sukupuolielinten infektio, miehen sukupuolielinten infektio, penistulehdus, vulviitti, bakteerin aiheuttama vaginiitti, vulvan absessi.

<sup>d</sup>Virtsatieinfektio sisältää seuraavat suositellut termit, jotka on lueteltu ilmoitetun esiintymistiheyden mukaisessa järjestyksessä: virtsatieinfektio, virtsarakkotulehdus, *Escherichia coli*n aiheuttama virtsatieinfektio, virtsa- ja sukupuolielinten infektio, pyelonefriitti, trigoniitti, virtsaputkitulehdus, munuaisinfektio ja eturauhastulehdus.

<sup>e</sup>Nestehukka sisältää esim. seuraavat ennalta määritellyt termit: dehydraatio, hypovolemia, alhainen verenpaine.

<sup>f</sup>Polyuria sisältää seuraavat termit: pollakisuria, polyuria, lisääntynyt virtsantuotanto.

<sup>g</sup>Hematokriittiarvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 2,30 % 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja -0,33 % lumelääkeryhmässä. Yli 55 %:n hematokriittiarvoja raportoitiin 1,3 %:lla tutkittavista 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja 0,4 %:lla tutkittavista lumelääkeryhmässä.

<sup>h</sup>Keskimääräiset prosentuaaliset muutokset lähtötilanteesta 10 mg dapagliflotsiinia verrattuna lumelääkettä saaneisiin olivat: kokonaiskolesteroli 2,5 % (lumelääke: 0,0 %); HDL-kolesteroli 6,0 % (lumelääke: 2,7 %); LDL-kolesteroli 2,9 % (lumelääke: -1,0 %); triglyseridit -2,7 % (lumelääke: -0,7 %).

<sup>1</sup>Ks. kohta 4.4

\*Raportoitiin  $\geq 2$  %:lla tutkittavista ja lumelääkkeeseen verrattuna  $\geq 1$  % useammin ja vähintään 3 tutkittavalla enemmän niistä tutkittavista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia.

\*\*Tutkija ilmoitti mahdollisesti tutkimushoitoon liittyvänä, todennäköisesti tutkimushoitoon liittyvänä tai tutkimushoitoon liittyvänä haittavaikutuksena, jota raportoitiin  $\geq 0,2$  %:lla tutkittavista ja lumelääkkeeseen verrattuna  $\geq 0,1$  % useammin ja vähintään 3 tutkittavalla enemmän niistä tutkittavista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia.



## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Hypoglykemia

Hypoglykemian esiintyvyys riippui tutkimuksessa käytetyn yhdistelmähoidon tyypistä.

Tutkimuksissa, joissa dapagliflotsiinia arvioitiin monoterapiana, metformiinin lisälääkkeenä tai sitagliptiinin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä), lievien hypoglykemia tapahtumien esiintymistiheys oli samanlainen (< 5 %) hoitoryhmien välillä, lumeryhmä mukaan lukien, kun hoitoa jatkettiin 102 viikkoon asti. Kaikissa tutkimuksissa merkittävät hypoglykemia tapahtumat olivat melko harvinaisia ja niitä oli saman verran dapagliflotsiini- ja lumeryhmässä. Hypoglykemia tapahtumien määrä oli korkeampi tutkimuksissa, joissa hoitoon oli yhdistetty sulfonyyliurea tai insuliini (ks. kohta 4.5).

Yhdistelmähoidossa glimepiridiin yhdistettynä lieviä hypoglykemia tapahtumia raportoitiin esiintyneen 24 ja 48 viikon kohdalla useammin niillä potilailla, joita hoidettiin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella yhdistettynä glimepiridiin (6,0 % 24 viikon kuluttua ja 7,9 % 48 viikon kuluttua), kuin niillä potilailla, joita hoidettiin lumelääkkeellä yhdistettynä glimepiridiin (2,1 % 24 viikon kuluttua ja 2,1 % 48 viikon kuluttua).

Yhdistelmähoidossa merkittäviä hypoglykemia tapahtumia raportoitiin viikon 24 kohdalla 0,5 %:lla ja viikon 104 kohdalla 1,0 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia yhdistettynä insuliiniin. Vastaava luku lumelääkkeen ja insuliinin yhdistelmää saaneilla oli 0,5 % viikoilla 24 ja 104. Lieviä hypoglykemia tapahtumia raportoitiin viikon 24 kohdalla 40,3 %:lla ja viikon 104 kohdalla 53,1 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia yhdistettynä insuliiniin. Vastaavat luvut lumelääkkeen ja insuliinin yhdistelmää saaneilla olivat 34,0 % viikolla 24 ja 41,6 % viikolla 104.

Yhdistelmähoidossa metformiiniin ja sulfonyyliureaan yhdistettynä merkittäviä hypoglykemia tapauksia ei raportoitu 24 tutkimusviikon aikana. Lieviä hypoglykemia tapauksia raportoitiin 12,8 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan, ja 3,7 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan.

### Nestehukka

Nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia (mm. dehydraatio, hypovolemia tai alhainen verenpaine) raportoitiin 1,1 %:lla tutkittavista, joita hoidettiin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella ja 0,7 %:lla tutkittavista, jotka saivat lumelääkettä. Vakavia haittavaikutuksia esiintyi < 0,2 %:lla tutkittavista ja niitä todettiin saman verran dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta ja lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

### Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaali-infektiot

Vulvovaginiittia, balaniittia ja niihin liittyviä genitaali-infektioita raportoitiin esiintyvän 5,5 %:lla dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta saaneista tutkimushenkilöistä ja 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista tutkimushenkilöistä. Useimmat infektiot olivat lieviä tai kohtalaisia, ja tutkittavat saivat hoitovasteen ensimmäiseen tavanomaiseen hoitoon. Infektiot johtivat harvoin dapagliflotsiinihoidon keskeyttämiseen. Nämä infektiot olivat yleisempiä naisilla (dapagliflotsiinilla 8,4 % ja lumelääkkeellä 1,2 %), ja aiemmin infektioita sairastaneilla infektio uusiutuminen oli todennäköisempää.

### Virtsatieinfektiot

Virtsatieinfektioita raportoitiin useammin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella hoidetuilla (4,7 %) kuin lumelääkettä saaneilla (3,5 %) (ks. kohta 4.4). Useimmat infektiot olivat luonteeltaan lieviä tai kohtalaisia, ja tutkittavat saivat hoitovasteen ensimmäiseen tavanomaiseen hoitoon. Infektiot johtivat harvoin dapagliflotsiinihoidon keskeyttämiseen. Nämä infektiot olivat yleisempiä naisilla, ja aiemmin infektioita sairastaneilla infektion uusiutuminen oli todennäköisempää.

### Suurentuneet kreatiniiniarvot

Suurentuneisiin kreatiniiniarvoihin liittyvät haittavaikutukset koottiin ryhmäksi (esim. pienentynyt kreatiniinin munuaispuhdistuma, munuaisten vajaatoiminta, kohonneet kreatiniiniarvot veressä ja pienentynyt glomerulusten suodatusnopeus). Tähän ryhmään kuuluvia haittavaikutuksia ilmoitettiin 3,2 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia, ja 1,8 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali tai joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (lähtötilanteen  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), tähän ryhmään kuuluvia haittavaikutuksia ilmoitettiin 1,3 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia, ja 0,8 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Nämä haittavaikutukset olivat yleisempiä potilailla, joiden lähtötilanteen  $eGFR \geq 30$  ja  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä 18,5 % ja lumelääkeryhmässä 9,3 %).

Munuaisiin liittyneitä haittavaikutuksia saaneiden potilaiden tarkempi arviointi osoitti, että useimmilla seerumin kreatiniiniarvot olivat muuttuneet  $\leq 0,5 \text{ mg/dl}$  lähtötilanteesta. Kreatiniiniarvojen suureneminen oli yleensä tilapäistä jatkuvan hoidon aikana tai palautuvaa hoidon lopettamisen jälkeen.

### Lisäkilpirauhashormoni (PTH)

Seerumin PTH-arvojen havaittiin suurentuneen jonkin verran, ja nousu oli suurempaa potilailla, joiden PTH-arvo oli lähtötilanteessa korkeampi. Luukatoa ei ilmennyt kahden vuoden hoitajakson aikana luun mineraalitiheyden mittauksissa potilailla, joilla oli normaali tai lievästi heikentynyt munuaisten toiminta.

### Maligniteetit

Kliinisissä tutkimuksissa pahanlaatuisia tai määrittelemättömiä kasvaimia todettiin saman verran dapagliflotsiinilla hoidetuilla tutkittavilla (1,50 %) ja lumelääkkeellä tai vertailuvalmisteella hoidetuilla potilailla (1,50 %), eikä eläinkokeissa todettu merkkejä karsinogeenisuudesta tai mutageenisuudesta (ks. kohta 5.3). Kun tarkasteltiin eri elinjärjestelmissä esiintyviä kasvaimia, dapagliflotsiiniin liittyvä suhteellinen riski oli joillekin kasvaimille (virtsarakko-, eturauhas- ja rintakasvaimille) yli 1 ja joillekin (esim. veri- ja lymfaattisille, munasarja- ja munuaiskasvaimille) alle 1. Tämä ei aiheuttanut dapagliflotsiiniin liittyvän kasvainriskin kokonaiskasvua. Suurentunut tai pienentynyt riski ei ollut tilastollisesti merkitsevää minkään elinjärjestelmän osalta. Kun tarkastellaan kasvainlöydösten puuttumista ei-kliinisissä tutkimuksissa sekä lyhyttä latenssiaikaa lääkehoidon aloittamisen ja kasvaindiagnoosin välillä, syy-yhteys katsotaan epätodennäköiseksi. Koska rinta-, virtsarakko- ja eturauhaskasvainten lukumääräiseen epätasapainoon on suhtauduttava varoen, tätä asiaa tutkitaan tarkemmin myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehtävissä tutkimuksissa.

### Erityisryhmät

#### *Ikäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)*

Vähintään 65-vuotiailla tutkimushenkilöillä raportoitiin munuaisten toiminnan heikkenemiseen tai vajaatoimintaan liittyviä haittavaikutuksia 7,7 %:lla dapagliflotsiinilla hoidetuista tutkittavista ja 3,8 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista tutkittavista (ks. kohta 4.4). Yleisimmin raportoitu munuaisten toimintaan liittyvä haittavaikutus oli kohonnut seerumin kreatiniinipitoisuus. Nämä reaktiot olivat pääosin ohimeneviä ja palautuvia. Vähintään 65-vuotiailla tutkimushenkilöillä raportoitiin nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia, jotka ilmoitettiin useimmiten hypotensiona, 1,7 %:lla dapagliflotsiinilla hoidetuista tutkittavista ja 0,8 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista tutkittavista (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Dapagliflotsiiniin ei osoitettu aiheuttavan minkäänlaista toksisuutta terveillä tutkimushenkilöillä suun

kautta otettuina, enintään 500 mg:n kerta-annoksina (50-kertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden). Näillä tutkimushenkilöillä havaittiin glukoosia virtsassa annoksen suuruuteen suhteessa olevan ajan (vähintään 5 päivän ajan 500 mg annoksella) ilman nestehukkaa, hypotensiota tai elektrolyyttihäiriötä tai kliinisesti merkittävää vaikutusta QTc-aikaan. Hypoglykemian esiintyvyys oli samankaltaista kuin lumeryhmässä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa terveille tutkimushenkilöille ja tyypin 2 diabetesta sairastaville tutkimushenkilöille annettiin kerran päivässä 2 viikon ajan enintään 100 mg annoksia (10-kertainen ihmisen suositeltuun enimmäisannokseen nähden), hypoglykemiaa ilmaantui hieman useammin kuin lumeryhmässä, eikä ilmaantuvuus ollut annoksesta riippuvainen. Haittavaikutusten, mukaan lukien nestehukan tai hypotension, määrät olivat samankaltaiset kuin lumeryhmässä. Laboratorioparametreissa, mukaan lukien seerumin elektrolyytit ja munuaistoiminnan biomarkerit, ei ollut kliinisesti merkittäviä annoksesta riippuvia muutoksia.

Yliannostustapauksessa on aloitettava asianmukainen tukihoito potilaan kliinisen tilan mukaan. Dapagliflotsiinin poistamista hemodialyysillä ei ole tutkittu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja, ATC-koodi: A10BX09

#### Vaikutusmekanismi

Dapagliflotsiini on erittäin voimakas ( $K_i$ : 0,55 nM), selektiivinen ja reversiibeli natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjä.

Selektiivisesti munuaisessa esiintyvä SGLT2 on kuljettajaproteiini, jota ei ole havaittu yli 70 muussa kudoksessa, kuten maksassa, luustolihaksissa, rasvakudoksessa, rintarauhasissa, virtsarakossa ja aivoissa. SGLT2 on pääasiallisesti vastuussa glukoosin imeytymisestä glomerulussuodoksesta takaisin verenkiertoon. Hyperglykemiasta huolimatta suodatetun glukoosin takaisinimeytyminen jatkuu tyypin 2 diabeteksessa. Dapagliflotsiini parantaa sekä plasman paastoglukoosia että aterian jälkeistä glukoosia vähentämällä glukoosin takaisinimeytymistä munuaisissa, mikä johtaa glukoosin erittymiseen virtsaan. Tämä glukoosin erittyminen (glukosuurinen vaikutus) havaitaan ensimmäisen annoksen jälkeen, jatkuu 24 tunnin annosvälien aikana ja kestää koko hoitoajan. Munuaisten tällä mekanismilla poistaman glukoosin määrä riippuu veren glukoosipitoisuudesta ja glomerulusten suodatusnopeudesta. Dapagliflotsiini ei heikennä normaalia hypoglykemian aiheuttamaa endogeenista glukoosin tuotantoa. Dapagliflotsiini toimii insuliinin erityksestä ja toiminnasta riippumatta. Beetasolujen toiminnan on havaittu parantuneen homeostaasimallimäärityksessä (HOMAbeta cell) Forxigan kliinisissä tutkimuksissa.

Dapagliflotsiinin indusoima glukoosin erittyminen virtsaan (glukosuria) aiheuttaa kalorien menetystä ja painonlaskua. Dapagliflotsiinin aikaansaama glukoosin ja natriumin yhteiskuljetuksen estyminen aiheuttaa myös lievää diureesia ja ohimenevää natriureesia.

Dapagliflotsiini ei estä muita glukoosin kuljettajaproteiineja, jotka ovat tärkeitä glukoosin kuljettamisessa perifeerisiin kudoksiin. Se on >1400 kertaa selektiivisempi SGLT2-kuljettajaproteiinille verrattuna SGLT1-kuljettajaproteiiniin, joka on suolessa tärkein glukoosin imeytymisestä vastaava kuljettajaproteiini.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Virtsan erittyvän glukoosin määrän havaittiin lisääntyneen terveillä tutkimushenkilöillä ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä dapagliflotsiinin antamisen jälkeen. Dapagliflotsiinin 10 mg:n vuorokausiannoksella virtsaan erittyi noin 70 grammaa glukoosia vuorokaudessa (vastaten 280 kcal/vrk) tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä 12 viikon ajan. Jatkuvaa glukoosin erittymistä havaittiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä, joille annettiin 10 mg dapagliflotsiinia vuorokaudessa 2 vuoden ajan.

Tämä dapagliflotsiiniin aikaansaama glukoosin erittyminen virtsaan johtaa lisäksi osmoottiseen diureesiin ja virtsamäärän lisääntymiseen tyyppin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä. Virtsamäärän lisääntyminen tyyppin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä, joita hoidettiin dapagliflotsiiniannoksella 10 mg, oli pysyvää 12 viikon ajan, ja virtsamäärä lisääntyi n. 375 ml:a vuorokaudessa. Virtsantilavuuden lisääntyminen lisäsi vähän ja ohimenevästi natriumin erittymistä virtsaan, mihin ei liittynyt seerumin natriumpitoisuuksien muutoksia.

Myös virtsan uraatin erittyminen lisääntyi hetkellisesti (3-7 päivän ajaksi), mitä seurasi pysyvä lasku seerumin uraattipitoisuudessa. Viikolla 24 seerumin uraattipitoisuuden väheneminen vaihteli välillä -48,3 ja -18,3 mikromoolia/l (-0,87 ja -0,33 mg/dl).

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Forxigan turvallisuutta ja tehoa tutkittiin kolmessatoista kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 6 362 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa tutkimushenkilöä. Näissä tutkimuksissa 4 273 henkilöä hoidettiin dapagliflotsiinilla. Hoitoaika oli 24 viikkoa kahdessaatoista tutkimuksessa, joista kahdeksaa pidennettiin 24–80 viikolla (tutkimuksen kokonaiskestoaika enintään 104 viikkoa), ja yhden tutkimuksen kestoaika oli 52 viikkoa pidennettynä pitkäaikaisilla 52 ja 104 viikon pituisilla jatkovaiheilla (tutkimuksen kokonaiskestoaika 208 viikkoa). Lähtötilanteessa keskimääräinen aika, jonka tutkimushenkilöt olivat sairastaneet diabetesta, vaihteli 1,4–16,9 vuoteen. Lievää munuaisten vajaatoimintaa havaittiin 52 %:lla ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa 11 %:lla tutkimushenkilöistä. 51 % tutkimushenkilöistä oli miehiä, 84 % oli valkoisia, 9 % oli aasialaisia, 3 % oli mustia ja 4 % muista etnisistä ryhmistä. Tutkimushenkilöistä 80 %:lla oli painoindeksi (BMI)  $\geq 27$ . Lisäksi tehtiin kaksi 12 viikon pituista lumelääkekontrolloitua tutkimusta potilailla, joiden tyyppin 2 diabeteksen hoitotasapaino oli riittämätön ja joilla oli verenpainetauti.

#### Glukoositasapaino

##### *Monoterapia*

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (jossa oli jatkotutkimusaika) arvioitiin Forxiga-monoterapian turvallisuutta ja tehoa tutkimushenkilöillä, joiden tyyppin 2 diabetes ei ollut hoitotasapainossa. Kerran vuorokaudessa annetun dapagliflotsiinihoidon tuloksena HbA<sub>1c</sub>-arvot laskivat tilastollisesti merkittävästi (p < 0,0001) lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 2).

HbA<sub>1c</sub>-arvon laskut olivat pysyviä 102 viikon ajan: vakioidut HbA<sub>1c</sub>-arvon muutokset lähtötilanteesta olivat -0,61 % (dapagliflotsiini 10 mg) ja -0,17 % (lumelääke).

**Taulukko 2. Viikon 24 tulokset (LOCF<sup>a</sup>) lumekontrolloidusta dapagliflotsiini-monoterapiatutkimuksesta**

	Monoterapiana	
	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke
<b>N<sup>b</sup></b>	70	75
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<b>Lähtötilanne (keskiarvo)</b>	8,01	7,79
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-0,89	-0,23
Ero lumelääkkeeseen verrattuna <sup>c</sup> (95 %:n luottamusväli)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
<b>Tutkimushenkilöt (%), jotka saavuttivat seuraavat arvot:</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>		
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen	50,8 <sup>§</sup>	31,6
<b>Paino (kg)</b>		
Lähtötilanne (keskiarvo)	94,13	88,77
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-3,16	-2,19
Ero lumelääkkeeseen verrattuna <sup>c</sup> (95 %:n luottamusväli)	-0,97 (-2,20, 0,25)	

<sup>a</sup>LOCF: Viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio (last observation carried forward) (ennen glukoositason korjaamista (glycaemic rescue) sitä edellyttäneillä tutkimushenkilöillä)

<sup>b</sup>Kaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana

<sup>c</sup>Pienimmän neliösumman keskiarvo vakioituna lähtötilanteen arvoon

\* p-arvo <0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen

<sup>§</sup>Tilastollista merkitsevyyttä ei ole arvioitu toissijaisten päätapahtumien peräkkäisen testimenetelmän takia

#### *Yhdistelmähoito*

Viisikymmentäkaksi viikkoa kestäneessä lääkevertailututkimuksessa (mukaan lukien 52 ja 104 viikon pituiset jatkovaiheet), jossa pyrittiin osoittamaan dapagliflotsiini vähintään samanveroiseksi kuin vertailulääke (non-inferiority), verrattiin Forxigaa metformiinin lisähoitona sulfonyyliureaan (glipitsidi) tutkimushenkilöillä, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA<sub>1c</sub> >6,5 % ja ≤10 %). Tulokset osoittivat HbA<sub>1c</sub>-arvon keskimääräisen pienenemisen lähtötilanteesta viikolle 52 olevan samankaltainen verrattuna glipitsidiin, mikä osoittaa samanveroisuutta (non-inferiority) (taulukko 3). HbA<sub>1c</sub>-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 104 oli -0,32 % dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja -0,14 % glipitsidia saaneiden ryhmässä. HbA<sub>1c</sub>-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 208 oli -0,10 % dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja 0,20 % glipitsidia saaneiden ryhmässä. Dapagliflotsiinilla hoidetun ryhmän tutkimushenkilöistä huomattavasti pienempi osuus (3,5 % viikolla 52, 4,3 % viikolla 104 ja 5,0 % viikolla 208) koki vähintään yhden hypoglykemia tapahtuman verrattuna glipitsidillä hoidettuun ryhmään (40,8 % viikolla 52, 47,0 % viikolla 104 ja 50,0 % viikolla 208). Niiden tutkittavien osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimusta viikkoon 104 asti, oli 56,2 % dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 50,0 % glipitsidillä hoidettujen ryhmässä, ja niiden tutkittavien osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimusta viikkoon 208 asti, oli 39,7 % dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 34,6 % glipitsidillä hoidettujen ryhmässä.

**Taulukko 3. Tulokset viikolla 52 (LOCF<sup>a</sup>) vertailututkimuksessa, jossa verrattiin dapagliflotsiinia glipitsidiin metformiiniin lisähoitona**

<b>Parametri</b>	<b>Dapagliflotsiini + metformiini</b>	<b>Glipitsidi + metformiini</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	400	401
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,69	7,74
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Ero glipitsidiin + metformiiniin verrattuna <sup>c</sup>	0,00 <sup>d</sup>	
(95 %:n luottamusväli)	(-0,11, 0,11)	
<b>Paino (kg)</b>		
Lähtötilanne (keskiarvo)	88,44	87,60
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Ero glipitsidiin + metformiiniin verrattuna <sup>c</sup>	-4,65 <sup>*</sup>	
(95 %:n luottamusväli)	(-5,14, -4,17)	

<sup>a</sup>LOCF: Viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio (last observation carried forward)

<sup>b</sup>Satunnaistut ja hoidetut tutkimushenkilöt, joilla lähtötilanteen ja vähintään 1 lähtötilanteen jälkeinen tehokkuusmittaus

<sup>c</sup>Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

<sup>d</sup>Samanveroinen glipitsidin + metformiinin kanssa

\*p-arvo <0,0001

Dapagliflotsiini yhdistettynä metformiiniin, glimepiridiin, metformiiniin ja sulfonyyliureaan, sitagliptiiniin (metformiinin kanssa tai ilman sitä) tai insuliiniin johti tilastollisesti merkitsevään HbA<sub>1c</sub>-arvon alenemiseen 24 viikon jälkeen verrattuna lumelääkettä saaneisiin tutkimushenkilöihin (p <0,0001, taulukot 4, 5 ja 6).

Viikolla 24 havaitut HbA<sub>1c</sub>-arvojen paranemiset säilyivät niissä yhdistelmähoitotutkimuksissa (glimepiridi ja insuliini), joissa seuranta-aika jatkui 48 viikkoon asti (glimepiridi) ja viikkoon 104 asti (insuliini). Viikolla 48, kun dapagliflotsiinia annettiin sitagliptiinin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä), keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen nähden oli 10 mg dapagliflotsiinia saaneilla -0,30 % ja lumelääkettä saaneilla 0,38 %. Yhdistelmähoitotutkimuksessa yhdistettynä metformiinin HbA<sub>1c</sub>-arvojen parantuminen säilyi viikolle 102 saakka (korjattu HbA<sub>1c</sub>-arvon muutos lähtötilanteesta dapagliflotsiiniannoksella 10 mg -0,78 % ja lumelääkkeellä 0,02 %). Insuliinia (yhdessä suun kautta lisäksi annettujen glukoosipitoisuutta alentavien lääkkeiden kanssa tai ilman niitä) saaneilla HbA<sub>1c</sub>-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 104 oli -0,71 % dapagliflotsiini ryhmässä ja -0,06 % lumelääkeryhmässä. Viikoilla 48 ja 104 insuliiniannos oli pysynyt vakaana lähtötilanteeseen nähden potilailla, joita hoidettiin 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella, joka merkitsi keskimäärin 76 IU/vrk. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä annos oli suurentunut lähtötilanteesta keskimäärin 10,5 IU/vrk viikolla 48 (keskimääräinen annos 84 IU/vrk) ja 18,3 IU/vrk viikolla 104 (keskimääräinen annos 92 IU/vrk). Niiden potilaiden osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimusta viikkoon 104, oli 72,4 % dapagliflotsiinia 10 mg saaneiden ryhmässä ja 54,8 % lumelääkettä saaneiden ryhmässä.

**Taulukko 4. Tulokset 24 viikkoa kestäneistä (LOCF<sup>a</sup>) lumevertailututkimuksista, joissa dapagliflotsiini oli yhdistettynä metformiiniin tai sitagliptiiniin (metformiinin kanssa tai ilman sitä)**

<b>Yhdistelmähoito</b>				
	<b>Metformiini<sup>1</sup></b>		<b>DPP-4:n estäjä (sitagliptiini<sup>2</sup>) ± metformiini<sup>1</sup></b>	
	<b>Dapagliflotsiini 10 mg</b>	<b>Lumelääke</b>	<b>Dapagliflotsiini 10 mg</b>	<b>Lumelääke</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	135	137	223	224
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,92	8,11	7,90	7,97
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Ero lumelääkkeeseen verrattuna <sup>c</sup> (95 %:n luottamusväli)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
<b>Tutkimushenkilöt (%), jotka saavuttivat seuraavat arvot: HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>				
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen	40,6**	25,9*		
<b>Paino (kg)</b>				
Lähtötilanne (keskiarvo)	86,28	87,74	91,02	89,23
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Ero lumelääkkeeseen verrattuna <sup>c</sup> (95 %:n luottamusväli)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	
<sup>1</sup> Metformiini ≥ 1 500 mg/vrk; <sup>2</sup> sitagliptiini 100 mg/vrk				
<sup>a</sup> LOCF: Viimeisimmästä havainnosta (ennen glukoositason korjaamista (glycaemic rescue) sitä edellyttäneillä tutkimushenkilöillä) laskettu arvio (last observation carried forward)				
<sup>b</sup> Kaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkevalmistetta lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana				
<sup>c</sup> Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon				
* p-arvo < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen + suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen				
** p-arvo < 0,05 verrattuna lumelääkkeeseen + suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen				

**Taulukko 5. Tulokset 24 viikkoa kestäneestä lumevertailututkimuksesta, jossa tutkittiin dapagliflotsiinia yhdistettynä sulfonyyliureaan (glimepiridi) tai metformiiniin ja sulfonyyliureaan**

	Yhdistelmähoito			
	Sulfonyyliurea (glimepiridi <sup>1</sup> )		Sulfonyyliurea + metformiini <sup>2</sup>	
	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke
<b>N<sup>a</sup></b>	151	145	108	108
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)<sup>b</sup></b>				
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,07	8,15	8,08	8,24
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Ero lumelääkkeeseen <sup>c</sup> (95 %:n luottamusväli)	-0,68* (-0,86, -0,51)		-0,69* (-0,89, -0,49)	
<b>Tutkimushenkilöt (%), jotka saavuttivat seuraavat arvot:</b>				
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% (LOCF)<sup>d</sup></b>	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen				
<b>Paino (kg) (LOCF)<sup>d</sup></b>				
Lähtötilanne (keskiarvo)	80,56	80,94	88,57	90,07
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Ero lumelääkkeeseen <sup>c</sup> (95 %:n luottamusväli)	-1,54* (-2,17, -0,92)		-2,07* (-2,79, -1,35)	

<sup>1</sup>glimepiridi 4 mg/vrk; <sup>2</sup>metformiini (välittömästi vaikuttavat tai depotlääkemuodot)  $\geq$  1 500 mg/vrk yhdistettynä sulfonyyliurean suurimpaan siedettyyn annokseen, jonka täytyy olla vähintään puolet enimmäisannoksesta, vähintään 8 viikon ajan ennen tutkimukseen osallistumista.

<sup>a</sup>Satunnaistetut lääkettä saaneet potilaat, joilta oli mitattu lääkkeen teho lähtötilanteessa ja ainakin kerran sen jälkeen.

<sup>b</sup>Sarakkeet 1 ja 2: HbA<sub>1c</sub> analysoitiin käyttämällä LOCF:ää (katso alaviite d); sarakkeet 3 ja 4: HbA<sub>1c</sub> analysoitiin käyttämällä LRM:ää (katso alaviite e)

<sup>c</sup>Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

<sup>d</sup>LOCF: Viimeisimmästä havainnosta (ennen glukoositason korjaamista (glycaemic rescue) sitä edellyttäneillä tutkimushenkilöillä) laskettu arvio (last observation carried forward)

<sup>e</sup>LRM: Toistettujen mittausten pitkittäisanalyysi (longitudinal repeated measures analysis)

\* p-arvo < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen + suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen



**Taulukko 6. Tulokset viikolla 24 (LOCF<sup>a</sup>) lumevertailutkimuksessa, jossa tutkittiin dapagliflotsiinin ja insuliinin yhdistelmää (yksin tai yhdessä suun kautta annettavien verensokeria alentavien lääkevalmisteiden kanssa)**

<b>Parametri</b>	<b>Dapagliflotsiini 10 mg + insuliini ± suun kautta otettavat verensokeria alentavat lääkevalmisteet<sup>2</sup></b>	<b>Lumelääke + insuliini ± suun kautta otettavat verensokeria alentavat lääkevalmisteet<sup>2</sup></b>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,58	8,46
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Ero lumelääkkeeseen verrattuna <sup>c</sup> (95 %:n luottamusväli)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
<b>Paino (kg)</b>		
Lähtötilanne (keskiarvo)	94,63	94,21
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Ero lumelääkkeeseen verrattuna <sup>c</sup> (95 %:n luottamusväli)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
<b>Insuliinin keskimääräinen vuorokausiannos (IU)<sup>1</sup></b>		
Lähtötilanne (keskiarvo)	77,96	73,96
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Ero lumelääkkeeseen verrattuna <sup>c</sup> (95 %:n luottamusväli)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Tutkimushenkilöt, joiden insuliinin vuorokausiannos on keskimäärin alentunut vähintään 10 % (%)	19,7**	11,0

<sup>a</sup>LOCF: Viimeisestä havainnosta laskettu arvo (juuri ennen tai sinä päivänä kun insuliiniannosta on ensimmäinen kerran nostettu, mikäli tarpeen; last observation carried forward)

<sup>b</sup>Kaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkevalmistetta lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana

<sup>c</sup>Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon, kun käytössä on suun kautta otettava verensokeria alentava lääkevalmiste

\* p-arvo <0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen + insuliiniin ± suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

\*\* p-arvo <0,05 verrattuna lumelääkkeeseen + insuliiniin ± suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

<sup>1</sup>Insuliinihoitojen (lyhytvaikutteisen, keskipitkävaikutteisen ja perusinsuliinin) titraus ylöspäin sallittiin vain tutkimushenkilöillä, jotka täyttivät paastoverensokeria koskevat ennalta asetetut kriteerit.

<sup>2</sup>Tutkimushenkilöistä 50 % sai insuliinia monoterapiana lähtötilanteessa; 50 % sai yhtä tai kahta suun kautta otettavaa verensokeria alentavaa lääkevalmistetta insuliinin lisäksi. Jälkimmäisestä ryhmästä 80 % sai pelkästään metformiinia, 12 % metformiinia ja sulfonyyliureaa ja loput muita suun kautta otettavia verensokeria alentavia lääkevalmisteita.

#### *Plasman paastoglukoosi*

Dapagliflotsiini 10 mg monoterapiana tai yhdistettynä joko metformiiniin, glimepiridiin, metformiiniin ja sulfonyyliureaan, sitagliptiiniin (metformiinin kanssa tai ilman sitä) tai insuliiniin laski plasman paastoglukoosi-arvoa tilastollisesti merkitsevästi (-1,90 – -1,20 mmol/l [-34,2 – -21,7 mg/dl]) verrattuna lumelääkkeeseen (-0,33 – 0,21 mmol/l [-6,0 – 3,8 mg/dl]). Tämä vaikutus havaittiin hoitoviikolla 1, ja vaikutus säilyi niissä tutkimuksissa, joita jatkettiin viikolle 104.

### *Aterianjälkeinen glukoosi*

Dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä glimepiridiin alensi kaksi tuntia aterian jälkeen mitattua glukoosipitoisuutta tilastollisesti merkitsevästi viikolla 24, ja tämä tulos säilyi viikkoon 48 saakka.

Dapagliflotsiini 10 mg sitagliptiinin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä) alensi kaksi tuntia aterian jälkeen mitattua glukoosipitoisuutta viikolla 24, ja tämä tulos säilyi viikkoon 48 saakka.

### *Paino*

Dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä joko metformiiniin, glimepiridiin, metformiiniin ja sulfonyyliureaan, sitagliptiiniin (metformiinin kanssa tai ilman sitä) tai insuliiniin laski tutkimushenkilöiden painoa tilastollisesti merkitsevästi viikolla 24 ( $p < 0,0001$ , taulukot 4 ja 5). Nämä vaikutukset säilyivät pitkäaikaistutkimuksissa. Viikolla 48 ero lumelääkkeeseen verrattuna oli dapagliflotsiinia sitagliptiinin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä) saaneilla -2,22 kg. Viikolla 102 ero lumelääkkeeseen verrattuna oli dapagliflotsiinia metformiinin lisälääkkeenä saaneilla -2,14 kg ja insuliinin lisälääkkeenä saaneilla -2,88 kg.

Lääkevertailututkimuksessa, jossa pyrittiin osoittamaan dapagliflotsiini vähintään samanveroiseksi kuin vertailulääke (non-inferiority), gliptisidiin verrattuna dapagliflotsiini metformiinin lisälääkkeenä oli laskenut painoa tilastollisesti merkitsevästi -4,65 kg viikolla 52 ( $p < 0,0001$ , taulukko 3) ja tämä vaikutus oli säilynyt viikolla 104 (-5,06 kg) ja viikolla 208 (-4,38 kg).

24 viikon kestoisessa tutkimuksessa, johon osallistui 182 diabetesta sairastavaa potilasta, kehon koostumusta tutkittiin kaksiennergisellä röntgenabsorptiometrialla (DEXA). Tutkimus osoitti, että dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä metformiiniin vähensi kehon painoa ja kehon rasvakudosta DEXA:lla mitattuna verrattuna lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmään; menettämättä niinkään rasvatonta kehon painoa (lean body mass) tai nestettä. Magneettikuvauksella tehty alatutkimus osoitti Forxiga + metformiini-yhdistelmähoidon vähentävän numeraalisesti viskeraalisen rasvakudoksen määrää verrattuna lumelääke + metformiini-yhdistelmähoitoon.

### *Verenpaine*

13 luevertailututkimuksen ennalta määritellyssä yhteisanalyysissä dapagliflotsiini annoksella 10 mg aiheutti systolisen verenpaineen muutoksen lähtötilanteesta -3,7 mmHg ja diastolisen verenpaineen muutoksen -1,8 mmHg viikolla 24. Vastaavat lukemat lumeryhmässä olivat -0,5 mmHg ja -0,5 mmHg. Samanlaista verenpaineen alenemista todettiin viikolle 104 asti.

Kahdessa 12 viikon pituisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1 062 potilasta, joiden tyyppin 2 diabeteksen hoitotasapaino oli riittämätön ja joilla oli verenpainetauti (siitä huolimatta, että he toisessa tutkimuksessa käyttivät jo tutkimuksen aloittaessaan pysyvänä lääkityksenä angiotensiinikonvertaasin estäjää (ACE:n estäjää) tai angiotensiinireseptorin salpaajaa (ATR-salpaajaa) ja toisessa tutkimuksessa angiotensiinikonvertaasin estäjää tai angiotensiinireseptorin salpaajaa sekä lisäksi yhtä verenpainelääkettä), potilaille annettiin dapagliflotsiinia 10 mg:n annoksella tai lumelääkettä. Viikon 12 kohdalla 10 mg:n dapagliflotsiiniannos yhdessä tavallisen diabeteshoidon kanssa oli parantanut HbA1c-arvoja ja pienentänyt lumelääkkeen suhteen korjattua systolista verenpainetta toisessa tutkimuksessa keskimäärin 3,1 mmHg ja toisessa tutkimuksessa 4,3 mmHg.

### *Sydän- ja verisuoniturvallisuus*

Kliinisessä tutkimusohjelmassa tehtiin sydän- ja verisuonitapahtumien meta-analyysi. Kliinisessä tutkimusohjelmassa 34,4 %:lla tutkittavista oli lähtötilanteessa aiemmin todettu sydän- ja verisuonisairaus (poislukien verenpainetauti) ja 67,9 %:lla oli verenpainetauti. Riippumaton arviointikomitea arvioi sydän- ja verisuonitapahtumat. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika johonkin seuraavista tapahtumista: sydän- ja verisuonitautikuolema, aivohalvaus, sydäninfarkti tai epästabii lista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoito. Ensisijaisia tapahtumia todettiin 1,62 % potilasvuotta kohti dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 2,06 % vertailuvalmisteella hoidettujen ryhmässä. Dapagliflotsiinin ja vertailuvalmisteiden välinen riskisuhde oli 0,79 (95 %:n luottamusväli: 0,58; 1,07), mikä viittaa siihen, että tässä analyysissä Forxigan käyttöön ei liittynyt sydän- ja verisuonitapahtumien lisääntynyttä riskiä potilailla, joilla oli tyyppin 2 diabetes. Sydän- ja verisuonitautikuolemia, sydäninfarkteja ja aivohalvauksia havaittiin riskisuhteella 0,77 (95 %:n luottamusväli: 0,54; 1,10).

### Munuaisten vajaatoiminta

*Keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR  $\geq 30$  –  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

Dapagliflotsiinin tehoa arvioitiin myös erillisessä keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin diabeetikoihin kohdistuneessa tutkimuksessa (252 tutkimushenkilöä, joiden eGFR-keskiarvo oli 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Viikolla 24 dapagliflotsiini 10 mg -ryhmän HbA<sub>1c</sub>-keskiarvon muutos lähtötilanteesta oli -0,44 % ja lumelääkeryhmän -0,33 %.

### Potilaat, joiden HbA<sub>1c</sub>-arvo lähtötilanteessa oli $\geq 9$ %

Ennalta määritellyssä analyysissä tutkimuspotilaista, joiden HbA<sub>1c</sub>-arvo lähtötilanteessa oli  $\geq 9$  %, todettiin, että dapagliflotsiinihoito 10 mg:n annoksella sai aikaan tilastollisesti merkitsevän aleneman HbA<sub>1c</sub>-arvossa viikolla 24 ainoana lääkkeenä (vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta: -2,04 % dapagliflotsiinia 10 mg:n saaneiden ryhmässä ja 0,19 % lumelääkeryhmässä) ja yhdistelmän metformiinin kanssa (vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta: -1,32 % dapagliflotsiini-ryhmässä ja -0,53 % lumelääkeryhmässä).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset dapagliflotsiinin käytöstä yhdessä tai useammassa pediatristen potilaiden alaryhmässä tyyppin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2. ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Dapagliflotsiini imeytyi nopeasti ja tehokkaasti suun kautta annettuna. Dapagliflotsiinin huippupitoisuus plasmassa (C<sub>max</sub>) saavutettiin paastotilassa yleensä kahdessa tunnissa lääkkeen antamisen jälkeen. Dapagliflotsiinin geometrinen vakaan tilan C<sub>max</sub>-keskiarvo oli 158 ng/ml ja AUC<sub>t</sub>-keskiarvo oli 628 ng h/ml kerran vuorokaudessa otetun 10 mg dapagliflotsiiniannoksen jälkeen. Suun kautta otetun 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksen absoluuttinen hyötyosuus oli 78 %. Runsasrasvaisen aterian nauttiminen vähensi dapagliflotsiinin C<sub>max</sub>-arvoa enintään 50 % ja pidensi T<sub>max</sub>-arvoa noin yhdellä tunnilla, mutta vaikutus AUC-arvoon ei eronnut paastotilassa saadusta arvosta. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä. Forxiga voidaan siten ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

### Jakautuminen

Dapagliflotsiini sitoutuu proteiineihin noin 91-prosenttisesti. Sitoutuminen proteiiniin ei vaihdellut eri sairaustiloissa (esim. munuaisten tai maksan vajaatoiminta). Dapagliflotsiinin keskimääräinen jakautumistilavuus pysyvässä tilassa oli 118 l.

### Biotransformaatio

Dapagliflotsiini metaboloituu suuressa määrin, ja sen päämetaboliitti on inaktiivinen dapagliflotsiini-3-O-glukuronidi. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidilla tai muilla metaboliiteilla ei ole glukoosia alentavaa vaikutusta. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidin muodostumiseen vaikuttaa UGT1A9-entsyymi, jota esiintyy maksassa ja munuaisissa. CYP-välitteinen metabolia oli ihmisillä vähäisempi puhdistumareitti.

### Eliminaatio

Dapagliflotsiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika (t<sub>1/2</sub>) plasmassa oli terveillä tutkimushenkilöillä 12,9 tuntia yhden suun kautta otetun dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksen jälkeen. Laskimoon annetun dapagliflotsiinin keskimääräinen systeeminen kokonaispuhdistuma oli 207 ml/min. Dapagliflotsiini ja sen metaboliitit poistuvat pääasiassa erittymällä virtsaan, jolloin alle 2 % erittyneestä lääkeaineesta on metaboloitumatonta dapagliflotsiinia. 50 mg:n [<sup>14</sup>C]-dapagliflotsiiniannoksesta 96 % voitiin jäljittää: 75 % virtsasta ja 21 % ulosteista. Noin 15 % annoksesta erittyi ulosteeseen metaboloitumattomana lääkkeenä.

### Lineaarisuus

Dapagliflotsiiniannostus suureni dapagliflotsiiniannoksen mukaisesti alueella 0,1–500 mg, eikä sen farmakokinetiikka muuttunut ajan myötä, kun toistuvia vuorokausiannoksia jatkettiin viikolle 24.

## Erityisryhmät

### Munuaisten vajaatoiminta

Vakaassa tilassa (20 mg dapagliflotsiinia kerran päivässä 7 päivän ajan) olevilla tutkimushenkilöillä, jotka sairastivat tyypin 2 diabetesta ja lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (plasman ioheksolipuhdistumalla määritettynä), vastaava keskimääräinen systeeminen dapagliflotsiinaltistuma oli 32 %, 60 % ja 87 % suurempi kuin tutkimushenkilöillä, joilla oli tyypin 2 diabetes ja normaali munuaisten toiminta. Vakaassa tilassa glukoosin erityys virtsaan 24 tunnin aikana riippui voimakkaasti munuaisten toiminnasta: tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä glukoosia erittyi päivässä 85 g normaalissa munuaisten toiminnassa, 52 g lievässä vajaatoiminnassa, 18 g keskivaikeassa vajaatoiminnassa ja 11 g vaikeassa vajaatoiminnassa. Hemodialyysin vaikutusta dapagliflotsiinaltistukseen ei tunneta.

### Maksan vajaatoiminta

Tutkimushenkilöillä, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A ja B), dapagliflotsiinin  $C_{max}$ -keskiarvo oli enintään 12 % suurempi ja AUC-keskiarvo oli enintään 36 % suurempi kuin terveillä verrokkihenkilöillä. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkitsevinä. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä (Child-Pugh-luokka C) dapagliflotsiinin  $C_{max}$ -keskiarvo oli 40 % suurempi ja AUC-keskiarvo oli 67 % suurempi kuin terveillä verrokkihenkilöillä.

### Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Alle 70-vuotiailla tutkimushenkilöillä altistus ei lisääntynyt kliinisesti merkittävästi pelkästään iän perusteella. Altistumisen voidaan kuitenkin olettaa lisääntyvän ikään liittyvän munuaistoiminnan heikkenemisen vuoksi. Tutkimustuloksia ei ole riittävästi, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä yli 70-vuotiaiden potilaiden altistuksesta.

### Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu.

### Sukupuoli

Dapagliflotsiinin AUC<sub>ss</sub>-keskiarvon arvioitiin olevan naisilla noin 22 % korkeampi kuin miehillä.

### Rotu

Systeemisessä altistumisessa ei ollut kliinisesti merkitseviä eroja valkoisten, mustien ja aasialaisten välillä.

### Paino

Dapagliflotsiinaltistuksen havaittiin vähenevän painon lisääntyessä. Täten hoikkien potilaiden altistuminen saattaa olla hieman lisääntynyt ja tavallista painavampien potilaiden altistuminen hieman vähentynyt. Näitä eroja ei kuitenkaan pidetty kliinisesti merkitsevinä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tavanomaiset prekliiniset turvallisuusfarmakologian, toistuvan annoksen toksisuuden, genotoksisuuden, potentiaalisen karsinogeenisyyden tai hedelmällisyyden tutkimukset eivät ole osoittaneet erityistä riskiä ihmisille. Dapagliflotsiini ei aiheuttanut kasvaimia hiirille tai rotille millään tutkitulla annoksella kahden vuoden kestoisessa karsinogeenisuustutkimuksessa.

### Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Dapagliflotsiinin suora antaminen vastavieroitetuille rotanpoikasille ja epäsuora altistus myöhäisen tiineyden (aikana, joka vastaa raskauden toista ja kolmatta kolmannesta ihmisen munuaisten kehittymisen suhteen) ja imetyksen aikana johtivat jälkeläisten munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemisen esiintymistiheyden ja/tai vaikeusasteeseen kasvamiseen.

Nuorten eläinten toksisuustutkimuksessa dapagliflotsiinia annettiin suoraan rotanpoikasille 21:stä syntymän jälkeisestä päivästä päivään 90 saakka. Munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemista

raportoitiin kaikilla annoksilla. Poikasten altistukset pienimmällä testatulla annoksella olivat  $\geq 15$  kertaa ihmisille suositeltuja maksimiannoksia isommat. Näihin löydöksiin liittyi annosriippuvaista munuaisen painon kasvua ja makroskooppista munuaisten suurenemista, jota havaittiin kaikilla annoksilla. Nuorilla eläimillä havaitut munuaisaltaan ja -tiehyiden laajenemiset eivät täysin palautuneet noin yhden kuukauden mittaisen palautumisjakson aikana.

Erillisessä ennen synnytystä ja synnytyksen jälkeistä kehitystä tutkivassa tutkimuksessa emorotille annettiin tutkimuslääkettä kuudennessa tiineyspäivästä 21. syntymänjälkeiseen päivään, ja poikaset altistuivat epäsuorasti *in utero* ja koko imetyksen ajan. (Satelliittitutkimuksessa arvioitiin dapagliflotsiinialtistusta maidossa ja poikasissa.) Munuaisaltaan laajenemisen esiintymistiheyden tai vaikeusasteen kasvua havaittiin käsiteltyjen emojen aikuisissa jälkeläisissä, kuitenkin vain suurimmilla testatuilla annoksilla. (Emon dapagliflotsiinialtistukset olivat 1 415 kertaa ja poikasten altistukset 137 kertaa suurempia kuin ihmisen altistus ihmiselle suositellulla maksimiannoksella. Lisätoksisuus kehityksessä rajoittui poikasten annosriippuvaan painon laskuun, ja sitä havaittiin vain annoksilla  $\geq 15$  mg/kg/vrk (poikasten altistuksen ollessa  $\geq 29$  kertaa ihmisen altistus ihmiselle suositellulla maksimiannoksella). Maternaalinen toksisuus oli ilmeistä vain suurimmalla testatulla annoksella ja rajoittui ohimenevään painonlaskuun ja ruoankulutuksen vähenemiseen. Kehitystoksisuuden suurin haitaton vaikutustaso (NOAEL), pienin testattu annos, liittyy emon systeemiseen altistukseen, joka on noin 19-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla maksimiannoksella.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä alkioiden ja sikiöiden lisätutkimuksissa dapagliflotsiinia annettiin kyseisten lajien organogeneesin tärkeimpinä kehitysjaksoina. Kaniineilla ei havaittu maternaalista toksisuutta tai kehitystoksisuutta millään testatulla annoksella; suurimpaan testattuun annokseen liittyi systeeminen altistus, joka on noin 1 191 kertaa ihmiselle suositeltu maksimiannos. Rotissa dapagliflotsiini ei ollut alkiioletaalinen eikä teratogeeninen altistuksella, joka oli 1 441 kertaa ihmiselle suositeltava maksimiannos.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460i)

Vedetön laktoosi

Krospovidoni (E1201)

Piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

#### Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki (E553b)

Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiini/Alumiini-läpipainopakkaus.

14, 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia repäisyviivattomissa kalenteriläpipainopakkauksissa.

30 x 1 tai 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia repäisyviivaisissa kerta-annosläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/795/001 14 kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/12/795/002 28 kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/12/795/003 98 kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/12/795/004 30 x 1 (yksittäispakatut) kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/12/795/005 90 x 1 (yksittäispakatut) kalvopäällysteiset tabletit

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.11.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Forxiga 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 10 mg dapagliflotsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 50 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Keltainen, kaksoiskupera, suunnilleen 1,1 x 0,8 cm:n suuruinen viistosti vinoneliönmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "10" ja toisella puolella merkintä "1428".

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Forxiga on tarkoitettu tyypin 2 diabetesta sairastaville yli 18-vuotiaille aikuispotilaille parantamaan glukoositasapainoa:

#### Monoterapiana

Kun ruokavaliolla ja liikunnalla ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa potilailla, joilla metformiinin käyttöä ei voida pitää tarkoituksenmukaisena sietokyvyttömyyden takia.

#### Yhdistelmähoitona

Yhdistettynä muihin verensokeria alentaviin lääkevalmisteisiin, mukaan lukien insuliini, kun niiden käytöllä ei yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa saavuteta riittävää glukoositasapainoa (lisätietoja eri yhdistelmistä on kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Monoterapia- ja yhdistelmähoito

Suosittelun dapagliflotsiiniannos on 10 mg kerran vuorokaudessa monoterapiana ja yhdistelmähoidossa muiden verensokeria alentavien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien insuliini. Kun dapagliflotsiinia käytetään yhdessä insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävän lääkeaineen, kuten sulfonyyliurean, kanssa, voidaan harkita insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävän lääkeaineen annoksen pienentämistä hypoglykemian riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

## Erityisryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Dapagliflotsiinin teho riippuu munuaisten toiminnasta. Dapagliflotsiinin teho on alentunut potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja todennäköisesti puuttuu potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Forxigan käyttöä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaat, joiden kreatiniinin poistuma [Pt-Krea-Cl] on < 60 ml/min tai joiden arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] on < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta.

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan 5 mg aloitusannosta. Jos annos on hyvin siedetty, voidaan annosta nostaa 10 mg:aan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)*

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iän perusteella, Munuaisten toimintakyky ja nestehukan riski on otettava huomioon (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Koska kokemusta 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on vähän, dapagliflotsiinihoidon aloittamista ei suositella.

### *Pediatriset potilaat*

Dapagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

## Antotapa

Forxiga voidaan ottaa suun kautta kerran vuorokaudessa mihin aikaan vuorokaudesta tahansa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Tabletit on nieltävä kokonaisina.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Yleistä

Forxigaa ei tule käyttää tyypin 1 diabetesta tai diabeettista ketoasidoosia sairastavien potilaiden hoitoon.

### Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Dapagliflotsiinin teho riippuu munuaisten toiminnasta. Teho on alentunut potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja todennäköisesti puuttuu potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Potilaista, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (Pt-Krea-Cl < 60 ml/min tai eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kreatiniini-, fosfori- ja lisäkilpirauhshormoniarvojen suurenemista sekä hypotensiota ilmeni haittavaikutuksina enemmän dapagliflotsiini-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Forxigan käyttöä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (Pt-Krea-Cl < 60 ml/min tai eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Forxigaa ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (Pt-Krea-Cl < 30 ml/min tai eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (ESRD) sairastavilla potilailla.

Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan seuraavasti:

- Ennen dapagliflotsiinihoidon aloittamista ja sen jälkeen vähintään kerran vuodessa (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2)
- Ennen sellaisten lääkkeiden samanaikaisen annon aloittamista, jotka saattavat heikentää munuaisten toimintaa ja säännöllisesti sen jälkeen
- Vähintään 2–4 kertaa vuodessa, kun munuaisten toiminnanvajakuksen vaikeusaste lähenee



kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa. Jos kreatiniinin poistuma (Pt-Krea-Cl) laskee < 60 ml/min tai eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dapagliflotsiinihoito on keskeytettävä.

#### Käyttö maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa on vähän kokemusta käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Dapagliflotsiinihoito suurenee potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Käyttö nestehukan, hypotension ja/tai elektrolyyttitasapainon häiriön riskiryhmään kuuluvilla potilaille

Vaikutusmekanisminsa vuoksi dapagliflotsiini lisää virtsaneritystä, mihin liittyy vähäinen verenpaineen lasku (ks. kohta 5.1). Lasku voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on erittäin korkea veren glukoosipitoisuus.

Dapagliflotsiinin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat loop-diureetteja (ks. kohta 4.5) tai potilaille, joilla on nestehukka, esim. akuutin sairauden (kuten maha-suolikanavan sairaus) vuoksi.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joille dapagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen lasku saattaa olla riski, kuten potilailla, joilla tiedetään olevan sydän-verisuonisairaus, potilailla, joilla on ollut hypotensiota verenpainelääkityksen yhteydessä, tai iäkkäillä potilailla.

Kun dapagliflotsiinia käytävillä potilailla on lisäksi muita sairaustiloja, jotka saattavat johtaa nestehukkaan, suositellaan nestetasapainon huolellista seuranta (esim. lääkärintarkastus, verenpainemittaukset, laboratoriotutkimukset mukaan lukien hematokriitti) ja elektrolyyttitasapainon seuranta. Dapagliflotsiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä suositellaan, jos potilaalle kehittyy nestehukka, kunnes nestehukka on korjaantunut (ks. kohta 4.8).

#### Diabeettinen ketoasidoosi

Harvinaisia diabeettisen ketoasidoosin tapauksia, myös henkeä uhkaavia, on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen potilailla, joita on hoidettu SGLT2:n estäjillä, dapagliflotsiini mukaan lukien. Useissa tapauksissa sairaustila ilmeni epätyypillisenä sikäli, että veren glukoosipitoisuudet olivat vain jonkin verran koholla, alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei tiedetä, ilmeneekö diabeettista ketoasidoosia todennäköisemmin käytettäessä suuria dapagliflotsiiniannoksia.

Diabeettisen ketoasidoosin riski täytyy ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, epänormaalin voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista väsymystä tai uneliaisuutta. Jos tällaisia oireita ilmenee, potilas on tutkittava ketoasidoosin varalta välittömästi veren glukoosipitoisuudesta riippumatta.

Dapagliflotsiinihoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla epäillään olevan tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi.

Hoito on keskeytettävä potilailta, jotka ovat sairaalahoidossa suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Molemmissa tapauksissa dapagliflotsiinihoito voidaan aloittaa uudelleen sen jälkeen, kun potilaan tila on jälleen vakaa.

Ennen dapagliflotsiinihoidon aloittamista on otettava huomioon potilaalla aiemmin ilmenneet tekijät, jotka saattavat altistaa ketoasidoosille.

Suurentuneen diabeettisen ketoasidoosin riskiryhmään saattavat kuulua potilaat, joiden toiminnallisten beetasolujen määrä on vähentynyt (kuten tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joiden C-peptidiarvot ovat pienet, tai potilaat, joilla on aikuisiällä alkava autoimmuunityyppinen diabetes (LADA) tai joilla on aiemmin ollut haimatulehdus), potilaat, joilla on rajoittuneeseen ravinnonsaantiin tai vaikeaan nestehukkaan johtava tila, potilaat, joiden insuliiniannosta on pienennetty, ja potilaat, joiden insuliinin tarve on lisääntynyt akuutin sairauden, leikkauksen tai alkoholin väärinkäytön vuoksi. SGLT2:n estäjiä on käytettävä varoen tällaisille potilaille.

Hoitoa SGLT2:n estäjällä ei suositella aloittamaan uudelleen, jos potilaalla on aiemmin ollut diabeettinen ketoasidoosi SGLT2-hoidon aikana eikä diabeettiselle ketoasidoosille ole löytynyt muuta selkeää selittävää syytä, joka on korjautunut.

Dapagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla ei ole varmistettu eikä dapagliflotsiinia pidä käyttää tyyppin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon. Kliinisistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot viittaavat siihen, että diabeettista ketoasidoosia ilmenee yleisenä haittavaikutuksena tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka saavat SGLT2:n estäjiä.

#### Virtsatieinfektiot

Virtsatieinfektioita raportoitiin useammin dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta saaneilla potilailla, kuin lumelääkettä saaneilla potilailla yhdistetyssä analyysissä 24 viikon ajalta (ks. kohta 4.8). Pyelonefriitti oli melko harvinainen, ja sitä esiintyi yhtä usein kuin verrokkiryhmässä. Glukoosin erittyminen virtsaan saattaa lisätä virtsatieinfektion riskiä. Siksi dapagliflotsiinihoidon väliaikaista keskeyttämistä on harkittava hoidettaessa pyelonefriittiä tai urosepsista.

#### Iäkkäät potilaat

Munuaisten vajaatoiminta ja/tai munuaisten toimintaan mahdollisesti vaikuttavien verenpainelääkkeiden, kuten angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE-I) ja angiotensiinireseptorin salpaajien (ATR:n salpaaja), käyttö on todennäköisempää iäkkäillä potilailla. Kaikille potilaille munuaisten toiminnasta annetut suositukset koskevat myös iäkkäitä potilaita (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Vähintään 65-vuotiaista tutkimushenkilöistä dapagliflotsiinia saaneilla todettiin useammin munuaisten toiminnan heikkenemiseen ja vajaatoimintaan liittyviä haittavaikutuksia kuin lumeryhmään kuuluneilla. Yleisin raportoitu munuaisten toimintaan liittyvä haittavaikutus oli seerumin kreatiiniinipitoisuuden kohoaminen, joka oli pääosin ohimenevää ja palautuvaa (ks. kohta 4.8).

Iäkkäillä potilailla voi olla suurempi nestehukan riski, ja heitä hoidetaan todennäköisemmin diureeteilla. Vähintään 65-vuotiaista tutkimushenkilöistä dapagliflotsiinia saaneilla todettiin useammin nestehukkaan liittyvä haittavaikutus (ks. kohta 4.8).

Kokemusta 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on vähän. Dapagliflotsiinihoidon aloittamista tälle potilasryhmälle ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Sydämen vajaatoiminta

Kokemusta NYHA-luokkien I-II potilaiden hoidosta on rajallisesti, eikä ole lainkaan kokemusta kliinisistä tutkimuksista dapagliflotsiinilla NYHA-luokkien III-IV potilailla.

#### Käyttö potilaille, joita hoidetaan pioglitatsonilla

Vaikka syy-yhteys dapagliflotsiinin ja virtsarakkosyövän välillä on epätodennäköinen (ks. kohdat 4.8 ja 5.3), dapagliflotsiinin käyttöä ei varmuuden vuoksi suositella samanaikaisesti pioglitatsonia saaville potilaille. Pioglitatsonista saatavilla olevat epidemiologiset tiedot viittaavat hieman kohonneeseen virtsarakkosyövän riskiin diabetespotilailla, joita hoidetaan pioglitasonilla.

#### Suurentunut hematokriitti

Dapagliflotsiinihoidon yhteydessä on havaittu hematokriitin suurentumista (ks. kohta 4.8), tästä syystä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on jo suurentunut hematokriitti.

#### Yhdistelmät, joita ei ole tutkittu

Dapagliflotsiinin käyttöä yhdessä glukagonin kaltaisten peptidi 1:n (GLP-1) analogien kanssa ei ole tutkittu.

#### Virtsan laboratoriotutkimukset

Forxigan toimintamekanismin vuoksi virtsan glukoosimääritys on positiivinen.

#### Laktoosi

Tabletit sisältävät vedetöntä laktoosia. Harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasinpuutosta tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastavien potilaiden ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

###### Diureetit

Dapagliflotsiini voi lisätä tiatsidi- ja loop-diureettien diureettisia vaikutuksia, ja nestehukan ja hypotension riski voi kohota (ks. kohta 4.4).

###### Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet, kuten sulfonyyliureat, aiheuttavat hypoglykemiaa. Siksi insuliiniannosta tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen annosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemiariskin pienentämiseksi yhdistelmähoidossa dapagliflotsiinin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

##### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Dapagliflotsiini metaboloituu pääasiassa UDP-glukuronosyltransferaasi 1A9 -entsyymien (UGT1A9) välittämän glukuronidikonjugaation kautta.

*In vitro* -tutkimuksissa dapagliflotsiini ei estänyt sytokromi P450:tä (CYP) 1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymejä eikä indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- tai CYP3A4-entsyymejä. Tämän vuoksi dapagliflotsiinin ei odoteta muuttavan näiden entsyymien kautta metaboloituvien, samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden metabolista puhdistumaa.

##### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset dapagliflotsiiniin

Terveillä tutkimushenkilöillä pääasiassa kerta-annosta käyttämällä tehdyt yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, että metformiini, pioglitatsoni, sitagliptiini, glimepiridi, vogliboosi, hydroklorotiatsidi, bumetanidi, valsartaani tai simvastatiini eivät muuta dapagliflotsiinin farmakokinetiikkaa.

Kun rifampisiinia (useiden aktiivisten kuljettajaproteiinien ja lääkkeitä metaboloivien entsyymien induktori) annettiin samanaikaisesti dapagliflotsiinin kanssa, dapagliflotsiinin systeemissä altistuksessa (AUC) havaittiin rifampisiinin annon jälkeen 22 %:n pieneneminen, mutta kliinisesti merkittävää vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana ei todettu. Annoksen muuttamista ei suositella. Kliinisesti merkittävää vaikutusta ei odoteta muiden induktorien (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali) samanaikaisen annon yhteydessä.

Dapagliflotsiinin ja mefenaamihapon (UGT1A9:n estäjä) samanaikaisen annon jälkeen havaittiin 55 %:n suureneminen dapagliflotsiinin systeemissä altistuksessa, mutta ei kliinisesti merkityksellistä vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana. Annoksen muuttamista ei suositella.

##### Dapagliflotsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Terveillä tutkimushenkilöillä pääasiassa kerta-annoksia käyttämällä tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa dapagliflotsiinin ei todettu muuttavan metformiinin, pioglitatsonin, sitagliptiinin, glimepiridin, hydroklooritiatsidin, bumetanidin, valsartaanin, digoksiinin (P-gp-substraatti) tai varfariinin (S-varfariini, CYP2C9-substraatti) farmakokinetiikkaa tai varfariinin veren hyytymistä estäviä vaikutuksia INR-lukemilla mitattuna. Dapagliflotsiinin kerta-annoksen 20 mg ja simvastatiinin samanaikainen käyttö (CYP3A4-substraatti) suurensi simvastatiinin AUC-arvoa 19 % ja simvastatiinihapon AUC-arvoa 31 %. Suurentuneita simvastatiinin ja simvastatiinihapon pitoisuuksia ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

##### Muut yhteisvaikutukset

Tupakoinnin, ruokavalion, kasvirohdosvalmisteiden ja alkoholin käytön vaikutuksia dapagliflotsiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

## Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

## **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Dapagliflotsiinia ei ole tutkittu raskaana olevien naisten hoidossa. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu toksisia vaikutuksia kehittyvään munuaiseen ajanjaksolla, joka vastaa ihmisen toista ja kolmatta raskauskolmannesta (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi dapagliflotsiinia ei pidä käyttää toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Dapagliflotsiinihoito on keskeytettävä raskauden havaitsemisen jälkeen.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö dapagliflotsiini ja/tai sen metaboliitit rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet dapagliflotsiinin/metaboliittien erittyvän maitoon sekä farmakologisesti välittyviä vaikutuksia imeväisiin (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Dapagliflotsiinia ei tule käyttää rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Dapagliflotsiinin vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Millään tutkitulla dapagliflotsiiniannoksella ei ollut vaikutusta uros ja naarasrottien hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Forxigalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, tai vaikutus ei ole merkityksellinen. Potilaita on varoitettava hypoglykemian riskistä, kun dapagliflotsiinia käytetään samanaikaisesti sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ennalta määritellyssä 13:sta lumekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä 2 360 tutkimushenkilöä oli saanut dapagliflotsiinia annoksella 10 mg ja 2 295 tutkimushenkilöä lumelääkettä.

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus oli hypoglykemia, jonka ilmeneminen riippui kussakin tutkimuksessa käytetystä taustahoidosta. Lievien hypoglykemioiden esiintyvyyttä oli samanlainen kaikissa hoitoryhmissä, mukaan lukien lumelääkeryhmä, lukuun ottamatta tutkimuksia, joissa käytettiin lisähoitona sulfonyyliureaa ja insuliinia. Hypoglykemia oli yleisempää yhdistelmähoidoissa sulfonyyliurean ja insuliinin kanssa (ks. kohta *Hypoglykemia jäljempänä*).

### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset on havaittu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Yksikään haittavaikutuksista ei ollut annosriippuvainen. Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen (SOC) mukaan. Esiintymistiheyden luokat on muodostettu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### **Taulukko 1. Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa<sup>a</sup> havaitut haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmäluokitus</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen*</b>	<b>Melko harvinainen**</b>	<b>Harvinainen</b>
<i>Infektiot</i>		Vulvovaginiitti,	Sieni-infektio**	

		balaniitti ja vastaavat genitaal- infektiot <sup>*,b,c</sup> Virtsatieinfektiot <sup>*,b,d</sup>		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hypoglykemia (kun käytettiin yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa) <sup>b</sup>		Nestehukka <sup>b,e</sup> Jano <sup>**</sup>	Diabeettinen ketoasidoosi <sup>i</sup>
<i>Hermosto</i>		Huimaus		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			Ummetus <sup>**</sup> Suun kuivuus <sup>**</sup>	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Selkäkipu <sup>*</sup>		
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>		Dysuria Polyuria <sup>*,f</sup>	Nokturia <sup>**</sup> Munuaisten vajaatoiminta <sup>**,b</sup>	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Vulvovaginaalinen kutina <sup>**</sup> Sukupuolielinten kutina <sup>**</sup>	
<i>Tutkimukset</i>		Hematokriitin kohoaminen <sup>g</sup> Pientynyt munuaisten kreatiniinipuhdistuma <sup>b</sup> Dyslipidemia <sup>h</sup>	Veren kreatiniinipitoisuuden kohoaminen <sup>**,b</sup> Veren ureapitoisuuden kohoaminen <sup>**</sup> Painon lasku <sup>**</sup>	

<sup>a</sup>Taulukossa näkyvät tulokset viikolle 24 saakka (lyhytkestoinen) glukoositasapainon palauttamisesta (glycaemic rescue) riippumatta.

<sup>b</sup>Lisätietoja on vastaavassa alakohdassa.

<sup>c</sup>Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaal-infektiot sisältävät esim. seuraavat ennalta määritellyt termit: vulvovaginaalinen mykoottinen infektio, vaginaalinen infektio, balaniitti, genitaalialueen sieni-infektio, vulvovaginaalinen kandidiaasi, vulvovaginiitti, Candidan aiheuttama balaniitti, genitaalialueen kandidiaasi, sukupuolielinten infektio, miehen sukupuolielinten infektio, penistulehdus, vulviitti, bakteerin aiheuttama vaginiitti, vulvan absessi.

<sup>d</sup>Virtsatieinfektio sisältää seuraavat suositellut termit, jotka on lueteltu ilmoitetun esiintymistiheyden mukaisessa järjestyksessä: virtsatieinfektio, virtsarakkotulehdus, *Escherichia coli*n aiheuttama virtsatieinfektio, virtsa- ja sukupuolielinten infektio, pyelonefriitti, trigoniitti, virtsaputkitulehdus, munuaisinfektio ja eturauhastulehdus.

<sup>e</sup>Nestehukka sisältää esim. seuraavat ennalta määritellyt termit: dehydraatio, hypovolemia, alhainen verenpaine.

<sup>f</sup>Polyuria sisältää seuraavat termit: pollakisuria, polyuria, lisääntynyt virtsantuotanto.

<sup>g</sup>Hematokriittiarvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 2,30 % 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja -0,33 % lumelääkeryhmässä. Yli 55 %:n hematokriittiarvoja raportoitiin 1,3 %:lla tutkittavista 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja 0,4 %:lla tutkittavista lumelääkeryhmässä.

<sup>h</sup>Keskimääräiset prosentuaaliset muutokset lähtötilanteesta 10 mg dapagliflotsiinia verrattuna lumelääkettä saaneisiin olivat: kokonaiskolesteroli 2,5 % (lumelääke: 0,0 %); HDL-kolesteroli 6,0 % (lumelääke: 2,7 %); LDL-kolesteroli 2,9 % (lumelääke: -1,0 %); triglyseridit -2,7 % (lumelääke: -0,7 %).

<sup>i</sup>Ks. kohta 4.4

\*Raportoitiin  $\geq 2$  %:lla tutkittavista ja lumelääkkeeseen verrattuna  $\geq 1$  % useammin ja vähintään 3 tutkittavalla enemmän niistä tutkittavista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia.

\*\*Tutkija ilmoitti mahdollisesti tutkimushoittoon liittyvänä, todennäköisesti tutkimushoittoon liittyvänä tai tutkimushoittoon liittyvänä haittavaikutuksena, jota raportoitiin  $\geq 0,2$  %:lla tutkittavista ja lumelääkkeeseen verrattuna  $\geq 0,1$  % useammin ja vähintään 3 tutkittavalla enemmän niistä tutkittavista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia.

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Hypoglykemia

Hypoglykemian esiintyvyys riippui tutkimuksessa käytetyn yhdistelmähoidon tyypistä.

Tutkimuksissa, joissa dapagliflotsiinia arvioitiin monoterapiana, metformiinin lisälääkkeenä tai sitagliptiinin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä), lievien hypoglykemia tapahtumien esiintymistiheys oli samanlainen (<5 %) hoitoryhmien välillä, lumeryhmä mukaan lukien, kun hoitoa jatkettiin 102 viikkoon asti. Kaikissa tutkimuksissa merkittävät hypoglykemia tapahtumat olivat melko harvinaisia ja niitä oli saman verran dapagliflotsiini- ja lumeryhmässä. Hypoglykemia tapahtumien määrä oli korkeampi tutkimuksissa, joissa hoitoon oli yhdistetty sulfonyyliurea tai insuliini (ks. kohta 4.5).

Yhdistelmähoidossa glimepiridiin yhdistettynä lieviä hypoglykemia tapahtumia raportoitiin esiintyneen 24 ja 48 viikon kohdalla useammin niillä potilailla, joita hoidettiin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella yhdistettynä glimepiridiin (6,0 % 24 viikon kuluttua ja 7,9 % 48 viikon kuluttua), kuin niillä potilailla, joita hoidettiin lumelääkkeellä yhdistettynä glimepiridiin (2,1 % 24 viikon kuluttua ja 2,1 % 48 viikon kuluttua).

Yhdistelmähoidossa merkittäviä hypoglykemia tapahtumia raportoitiin viikon 24 kohdalla 0,5 %:lla ja viikon 104 kohdalla 1,0 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia yhdistettynä insuliiniin. Vastaava luku lumelääkkeen ja insuliinin yhdistelmää saaneilla oli 0,5 % viikoilla 24 ja 104. Lieviä hypoglykemia tapahtumia raportoitiin viikon 24 kohdalla 40,3 %:lla ja viikon 104 kohdalla 53,1 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia yhdistettynä insuliiniin. Vastaavat luvut lumelääkkeen ja insuliinin yhdistelmää saaneilla olivat 34,0 % viikolla 24 ja 41,6 % viikolla 104.

Yhdistelmähoidossa metformiiniin ja sulfonyyliureaan yhdistettynä merkittäviä hypoglykemia tapauksia ei raportoitu 24 tutkimusviikon aikana. Lieviä hypoglykemia tapauksia raportoitiin 12,8 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan, ja 3,7%:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan.

### Nestehukka

Nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia (mm. dehydraatio, hypovolemia tai alhainen verenpaine) raportoitiin 1,1 %:lla tutkittavista, joita hoidettiin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella ja 0,7 %:lla tutkittavista, jotka saivat lumelääkettä. Vakavia haittavaikutuksia esiintyi < 0,2 %:lla tutkittavista ja niitä todettiin saman verran dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta ja lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

### Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaali-infektiot

Vulvovaginiittia, balaniittia ja niihin liittyviä genitaali-infektioita raportoitiin esiintyvän 5,5 %:lla dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta saaneista tutkimushenkilöistä ja 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista tutkimushenkilöistä. Useimmat infektiot olivat lieviä tai kohtalaisia, ja tutkittavat saivat hoitovasteen ensimmäiseen tavanomaiseen hoitoon. Infektiot johtivat harvoin dapagliflotsiinihoidon keskeyttämiseen. Nämä infektiot olivat yleisempiä naisilla (dapagliflotsiinilla 8,4 % ja lumelääkkeellä 1,2 %), ja aiemmin infektioita sairastaneilla infektio uusiutuminen oli todennäköisempää.

### Virtsatieinfektiot

Virtsatieinfektioita raportoitiin useammin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella hoidetuilla (4,7 %) kuin lumelääkettä saaneilla (3,5 %) (ks. kohta 4.4). Useimmat infektiot olivat luonteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja tutkittavat saivat hoitovasteen ensimmäiseen tavanomaiseen hoitoon. Infektiot johtivat harvoin dapagliflotsiinihoidon keskeyttämiseen. Nämä infektiot olivat yleisempiä naisilla, ja aiemmin infektioita sairastaneilla infektion uusiutuminen oli todennäköisempää.

### Suurentuneet kreatiniiniarvot

Suurentuneisiin kreatiniiniarvoihin liittyvät haittavaikutukset ryhmiteltiin (esim. munuaisten pienentynyt kreatiniinipuhdistuma, munuaisten vajaatoiminta, kohonneet kreatiniiniarvot veressä ja pienentynyt glomerulusten suodatusnopeus). Tämän ryhmittelyn mukaisia haittavaikutuksia ilmoitettiin 3,2 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia, ja 1,8 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali tai joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (lähtötilanteen eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), tämän ryhmittelyn mukaisia haittavaikutuksia ilmoitettiin 1,3 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia, ja 0,8 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Nämä haittavaikutukset olivat yleisempiä potilailla, joiden lähtötilanteen eGFR  $\geq 30$  ja  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä 18,5 % ja lumelääkeryhmässä 9,3 %).

Munuaisiin liittyneitä haittavaikutuksia saaneiden potilaiden tarkempi arviointi osoitti, että useimmilla seerumin kreatiniiniarvot olivat muuttuneet  $\leq 0,5$  mg/dl lähtötilanteesta. Kreatiniiniarvojen suureneminen oli yleensä tilapäistä jatkuvan hoidon aikana tai palautuvaa hoidon lopettamisen jälkeen.

### Lisäkilpirauhashormoni (PTH)

Seerumin PTH-arvojen havaittiin suurentuneen jonkin verran, ja nousu oli suurempaa potilailla, joiden PTH-arvo oli lähtötilanteessa korkeampi. Luukatoa ei ilmennyt kahden vuoden hoitajakson aikana luun mineraalitiheyden mittauksissa potilailla, joilla oli normaali tai lievästi heikentynyt munuaisten toiminta.

### Maligniteetit

Kliinisissä tutkimuksissa pahanlaatuisia tai määrittelemättömiä kasvaimia todettiin saman verran dapagliflotsiinilla hoidetuilla tutkittavilla (1,50 %) ja lumelääkkeellä tai vertailuvalmisteella hoidetuilla potilailla (1,50 %), eikä eläinkokeissa todettu merkkejä karsinogeenisuudesta tai mutageenisuudesta (ks. kohta 5.3). Kun tarkasteltiin eri elinjärjestelmissä esiintyviä kasvaimia, dapagliflotsiiniin liittyvä suhteellinen riski oli joillekin kasvaimille (virtsarakko-, eturauhas- ja rintakasvaimille) yli 1 ja joillekin (esim. veri- ja lymfaattisille, munasarja- ja munuaiskasvaimille) alle 1. Tämä ei aiheuttanut dapagliflotsiiniin liittyvän kasvainriskin kokonaiskasvua. Suurentunut tai pienentynyt riski ei ollut tilastollisesti merkitsevää minkään elinjärjestelmän osalta. Kun tarkastellaan kasvainlöydösten puuttumista ei-kliinisissä tutkimuksissa sekä lyhyttä latenssiaikaa lääkehoidon aloittamisen ja kasvaindiagnoosin välillä, syy-yhteys katsotaan epätodennäköiseksi. Koska rinta-, virtsarakko- ja eturauhaskasvainten lukumääräiseen epätasapainoon on suhtauduttava varoen, tätä asiaa tutkitaan tarkemmin myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehtävissä tutkimuksissa.

### Erityisryhmät

#### *Ikäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)*

Vähintään 65-vuotiailla tutkimushenkilöillä raportoitiin munuaisten toiminnan heikkenemiseen tai vajaatoimintaan liittyviä haittavaikutuksia 7,7 %:lla dapagliflotsiinilla hoidetuista tutkittavista ja 3,8 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista tutkittavista (ks. kohta 4.4). Yleisimmin raportoitu munuaisten toimintaan liittyvä haittavaikutus oli kohonnut seerumin kreatiniinipitoisuus. Nämä reaktiot olivat pääosin ohimeneviä ja palautuvia. Vähintään 65-vuotiailla tutkimushenkilöillä raportoitiin nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia, jotka ilmoitettiin useimmiten hypotensiona, 1,7 %:lla dapagliflotsiinilla hoidetuista tutkittavista ja 0,8 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista tutkittavista (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Dapagliflotsiiniin ei osoitettu aiheuttavan minkäänlaista toksisuutta terveillä tutkimushenkilöillä suun

kautta otettuina, enintään 500 mg:n kerta-annoksina (50-kertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden). Näillä tutkimushenkilöillä havaittiin glukoosia virtsassa annoksen suuruuteen suhteessa olevan ajan (vähintään 5 päivän ajan 500 mg annoksella) ilman nestehukkaa, hypotensiota tai elektrolyyttihäiriötä tai kliinisesti merkittävää vaikutusta QTc-aikaan. Hypoglykemian esiintyvyys oli samankaltaista kuin lumeryhmässä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa terveille tutkimushenkilöille ja tyypin 2 diabetesta sairastaville tutkimushenkilöille annettiin kerran päivässä 2 viikon ajan enintään 100 mg annoksia (10-kertainen ihmisen suositeltuun enimmäisannokseen nähden), hypoglykemiaa ilmaantui hieman useammin kuin lumeryhmässä, eikä ilmaantuvuus ollut annoksesta riippuvainen. Haittavaikutusten, mukaan lukien nestehukan tai hypotension, määrät olivat samankaltaiset kuin lumeryhmässä. Laboratorioparametreissa, mukaan lukien seerumin elektrolyytit ja munuaistoiminnan biomarkerit, ei ollut kliinisesti merkittäviä annoksesta riippuvia muutoksia.

Yliannostustapauksessa on aloitettava asianmukainen tukihoito potilaan kliinisen tilan mukaan. Dapagliflotsiinin poistamista hemodialyysillä ei ole tutkittu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja, ATC-koodi: A10BX09

#### Vaikutusmekanismi

Dapagliflotsiini on erittäin voimakas ( $K_i$ : 0,55 nM), selektiivinen ja reversiibeli natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjä.

Selektiivisesti munuaisessa esiintyvä SGLT2 on kuljettajaproteiini, jota ei ole havaittu yli 70 muussa kudoksessa, kuten maksassa, luustolihaksissa, rasvakudoksessa, rintarauhasissa, virtsarakossa ja aivoissa. SGLT2 on pääasiallisesti vastuussa glukoosin imeytymisestä glomerulussuodoksesta takaisin verenkiertoon. Hyperglykemiasta huolimatta suodatetun glukoosin takaisinimeytyminen jatkuu tyypin 2 diabeteksessa. Dapagliflotsiini parantaa sekä plasman paastoglukoosia että aterian jälkeistä glukoosia vähentämällä glukoosin takaisinimeytymistä munuaisissa, mikä johtaa glukoosin erittymiseen virtsaan. Tämä glukoosin erittyminen (glukosuurinen vaikutus) havaitaan ensimmäisen annoksen jälkeen, jatkuu 24 tunnin annosvälien aikana ja kestää koko hoitoajan. Munuaisten tällä mekanismilla poistaman glukoosin määrä riippuu veren glukoosipitoisuudesta ja glomerulusten suodatusnopeudesta. Dapagliflotsiini ei heikennä normaalia hypoglykemian aiheuttamaa endogeenista glukoosin tuotantoa. Dapagliflotsiini toimii insuliinin erityksestä ja toiminnasta riippumatta. Beetasolujen toiminnan on havaittu parantuneen homeostaasimallimäärityksessä (HOMAbeta cell) Forxigan kliinisissä tutkimuksissa.

Dapagliflotsiinin indusoima glukoosin erittyminen virtsaan (glukosuria) aiheuttaa kalorien menetystä ja painonlaskua. Dapagliflotsiinin aikaansaama glukoosin ja natriumin yhteiskuljetuksen estyminen aiheuttaa myös lievää diureesia ja ohimenevää natriureesia.

Dapagliflotsiini ei estä muita glukoosin kuljettajaproteiineja, jotka ovat tärkeitä glukoosin kuljettamisessa perifeerisiin kudoksiin. Se on >1400 kertaa selektiivisempi SGLT2-kuljettajaproteiinille verrattuna SGLT1-kuljettajaproteiiniin, joka on suolessa tärkein glukoosin imeytymisestä vastaava kuljettajaproteiini.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Virtsaan erittyvän glukoosin määrän havaittiin lisääntyneen terveillä tutkimushenkilöillä ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä dapagliflotsiinin antamisen jälkeen. Dapagliflotsiinin 10 mg:n vuorokausiannoksella virtsaan erittyi noin 70 grammaa glukoosia vuorokaudessa (vastaten 280 kcal/vrk) tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä 12 viikon ajan. Jatkuvaa glukoosin erittymistä havaittiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä, joille annettiin 10 mg dapagliflotsiinia vuorokaudessa 2 vuoden ajan.



Tämä dapagliflotsiiniin aikaansaama glukoosin erittyminen virtsaan johtaa lisäksi osmoottiseen diureesiin ja virtsamäärän lisääntymiseen tyyppin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä. Virtsamäärän lisääntyminen tyyppin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä, joita hoidettiin dapagliflotsiiniannoksella 10 mg, oli pysyvää 12 viikon ajan ja virtsamäärä lisääntyi n. 375 ml:a vuorokaudessa. Virtsan tilavuuden lisääntyminen lisäsi vähän ja ohimenevästi natriumin erittymistä virtsaan, mihin ei liittynyt seerumin natriumpitoisuuksien muutoksia.

Myös virtsan uraatin erittyminen lisääntyi hetkellisesti (3-7 päivän ajaksi), mitä seurasi pysyvä lasku seerumin uraattipitoisuudessa. Viikolla 24 seerumin uraattipitoisuuden väheneminen vaihteli välillä -48,3 ja -18,3 mikromoolia/l (-0,87 ja -0,33 mg/dl).

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Forxigan turvallisuutta ja tehoa tutkittiin kolmessatoista kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 6 362 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa tutkimushenkilöä. Näissä tutkimuksissa 4 273 henkilöä hoidettiin dapagliflotsiinilla. Hoitoaika oli 24 viikkoa kahdessatoista tutkimuksessa, joista kahdeksaa pidennettiin 24-80 viikolla (tutkimuksen kokonaiskestoaika enintään 104 viikkoa), ja yhden tutkimuksen kestoaika oli 52 viikkoa pidennettynä pitkäaikaisilla 52 ja 104 viikon pituisilla jatkovaiheilla (tutkimuksen kokonaiskestoaika 208 viikkoa). Lähtötilanteessa keskimääräinen aika, jonka tutkimushenkilöt olivat sairastaneet diabetesta, vaihteli 1,4-16,9 vuoteen. Lievää munuaisten vajaatoimintaa havaittiin 52 %:lla ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa 11 %:lla tutkimushenkilöistä. 51 % tutkimushenkilöistä oli miehiä, 84 % oli valkoisia, 9 % oli aasialaisia, 3 % oli mustia ja 4 % muista etnisistä ryhmistä. Tutkimushenkilöistä 80 %:lla oli painoindeksi (BMI)  $\geq 27$ . Lisäksi tehtiin kaksi 12 viikon pituista lumelääkekontrolloitua tutkimusta potilailla, joiden tyyppin 2 diabeteksen hoitotasapaino oli riittämätön ja joilla oli verenpainetauti.

#### Glukoositasapaino

##### *Monoterapia*

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (jossa oli jatkotutkimusaika) arvioitiin Forxiga-monoterapian turvallisuutta ja tehoa tutkimushenkilöillä, joiden tyyppin 2 diabetes ei ollut hoitotasapainossa. Kerran vuorokaudessa annetun dapagliflotsiinihoidon tuloksena HbA<sub>1c</sub>-arvot laskivat tilastollisesti merkittävästi (p < 0,0001) lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 2).

HbA<sub>1c</sub>-arvon laskut olivat pysyviä 102 viikon ajan: vakioidut HbA<sub>1c</sub>-arvon muutokset lähtötilanteesta olivat -0,61 % (dapagliflotsiini 10 mg) ja -0,17 % (lumelääke).

**Taulukko 2. Viikon 24 tulokset (LOCF<sup>a</sup>) lumekontrolloidusta dapagliflotsiini-monoterapiatutkimuksesta**

	Monoterapiana	
	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke
<b>N<sup>b</sup></b>	70	75
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<b>Lähtötilanne (keskiarvo)</b>	8,01	7,79
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-0,89	-0,23
Ero lumelääkkeeseen verrattuna <sup>c</sup> (95 %:n luottamusväli)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
<b>Tutkimushenkilöt (%), jotka saavuttivat seuraavat arvot:</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>		
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen	50,8 <sup>§</sup>	31,6
<b>Paino (kg)</b>		
Lähtötilanne (keskiarvo)	94,13	88,77
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-3,16	-2,19
Ero lumelääkkeeseen verrattuna <sup>c</sup> (95 %:n luottamusväli)	-0,97 (-2,20, 0,25)	

<sup>a</sup>LOCF: Viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio (last observation carried forward) (ennen glukoositason korjaamista (glycaemic rescue) sitä edellyttäneillä tutkimushenkilöillä)

<sup>b</sup>Kaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana

<sup>c</sup>Pienimmän neliösumman keskiarvo vakioituna lähtötilanteen arvoon

\* p-arvo <0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen

<sup>§</sup>Tilastollista merkitsevyyttä ei ole arvioitu toissijaisten päätapahtumien peräkkäisen testimenetelmän takia

#### *Yhdistelmähoito*

Viisikymmentäkaksi viikkoa kestäneessä lääkevertailututkimuksessa (mukaan lukien 52 ja 104 viikon pituiset jatkovaiheet), jossa pyrittiin osoittamaan dapagliflotsiini vähintään samanveroiseksi kuin vertailulääke (non-inferiority), verrattiin Forxigaa metformiinin lisähoitona sulfonyyliureaan (glipitsidi) tutkimushenkilöillä, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA<sub>1c</sub> >6,5 % ja ≤10 %). Tulokset osoittivat HbA<sub>1c</sub>-arvon keskimääräisen pienenemisen lähtötilanteesta viikolle 52 olevan samankaltainen verrattuna glipitsidiin, mikä osoittaa samanveroisuutta (non-inferiority) (taulukko 3). HbA<sub>1c</sub>-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 104 oli -0,32 % dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja -0,14 % glipitsidia saaneiden ryhmässä. HbA<sub>1c</sub>-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 208 oli -0,10 % dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja 0,20 % glipitsidia saaneiden ryhmässä. Dapagliflotsiinilla hoidetun ryhmän tutkimushenkilöistä huomattavasti pienempi osuus (3,5 % viikolla 52, 4,3 % viikolla 104 ja 5,0 % viikolla 208) koki vähintään yhden hypoglykemia tapahtuman verrattuna glipitsidillä hoidettuun ryhmään (40,8 % viikolla 52, 47,0 % viikolla 104 ja 50,0 % viikolla 208). Niiden tutkittavien osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimusta viikkoon 104 asti, oli 56,2 % dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 50,0 % glipitsidillä hoidettujen ryhmässä, ja niiden tutkittavien osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimusta viikkoon 208 asti, oli 39,7 % dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 34,6 % glipitsidillä hoidettujen ryhmässä.

**Taulukko 3. Tulokset viikolla 52 (LOCF<sup>a</sup>) vertailututkimuksissa, jossa verrattiin dapagliflotsiinia glipitsidiin metformiiniin lisähoitona**

<b>Parametri</b>	<b>Dapagliflotsiini + metformiini</b>	<b>Glipitsidi + metformiini</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	400	401
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,69	7,74
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Ero glipitsidiin + metformiiniin verrattuna <sup>c</sup>	0,00 <sup>d</sup>	
(95 %:n luottamusväli)	(-0,11, 0,11)	
<b>Paino (kg)</b>		
Lähtötilanne (keskiarvo)	88,44	87,60
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Ero glipitsidiin + metformiiniin verrattuna <sup>c</sup>	-4,65 <sup>*</sup>	
(95 %:n luottamusväli)	(-5,14, -4,17)	

<sup>a</sup>LOCF: Viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio (last observation carried forward)

<sup>b</sup>Satunnaistut ja hoidetut tutkimushenkilöt, joilla lähtötilanteen ja vähintään 1 lähtötilanteen jälkeinen tehokkuusmittaus

<sup>c</sup>Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

<sup>d</sup>Samanveroinen glipitsidin + metformiinin kanssa

\*p-arvo <0,0001

Dapagliflotsiini yhdistettynä metformiiniin, glimepiridiin, metformiiniin ja sulfonyyliureaan, sitagliptiiniin (metformiinin kanssa tai ilman sitä) tai insuliiniin johti tilastollisesti merkitsevään HbA<sub>1c</sub>-arvon alenemiseen 24 viikon jälkeen verrattuna lumelääkettä saaneisiin tutkimushenkilöihin (p <0,0001, taulukot 4, 5 ja 6).

Viikolla 24 havaitut HbA<sub>1c</sub>-arvojen paranemiset säilyivät niissä yhdistelmähoitotutkimuksissa (glimepiridi ja insuliini), joissa seuranta-aika jatkui 48 viikkoon asti (glimepiridi) ja viikkoon 104 asti (insuliini). Viikolla 48, kun dapagliflotsiinia annettiin sitagliptiinin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä), keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen nähden oli 10 mg dapagliflotsiinia saaneilla -0,30 % ja lumelääkettä saaneilla 0,38 %. Yhdistelmähoitotutkimuksessa yhdistettynä metformiinin HbA<sub>1c</sub>-arvojen parantuminen säilyi viikolle 102 saakka (korjattu HbA<sub>1c</sub>-arvon muutos lähtötilanteesta dapagliflotsiiniannoksella 10 mg -0,78 % ja lumelääkkeellä 0,02 %). Insuliinia (yhdessä suun kautta lisäksi annettujen glukoosipitoisuutta alentavien lääkkeiden kanssa tai ilman niitä) saaneilla HbA<sub>1c</sub>-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 104 oli -0,71 % dapagliflotsiini ryhmässä ja -0,06 % lumelääkeryhmässä. Viikoilla 48 ja 104 insuliiniannos oli pysynyt vakaana lähtötilanteeseen nähden potilailla, joita hoidettiin 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella, joka merkitsi keskimäärin 76 IU/vrk. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä annos oli suurentunut lähtötilanteesta keskimäärin 10,5 IU/vrk viikolla 48 (keskimääräinen annos 84 IU/vrk) ja 18,3 IU/vrk viikolla 104 (keskimääräinen annos 92 IU/vrk). Niiden potilaiden osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimusta viikkoon 104, oli 72,4 % dapagliflotsiinia 10 mg saaneiden ryhmässä ja 54,8 % lumelääkettä saaneiden ryhmässä.

**Taulukko 4. Tulokset 24 viikkoa kestäneistä (LOCF<sup>a</sup>) lumevertailututkimuksista, joissa dapagliflotsiini oli yhdistettynä metformiiniin tai sitagliptiiniin (metformiinin kanssa tai ilman sitä)**

<b>Yhdistelmähoito</b>				
	<b>Metformiini<sup>1</sup></b>		<b>DPP-4:n estäjä (sitagliptiini<sup>2</sup>) ± metformiini<sup>1</sup></b>	
	<b>Dapagliflotsiini 10 mg</b>	<b>Lumelääke</b>	<b>Dapagliflotsiini 10 mg</b>	<b>Lumelääke</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	135	137	223	224
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,92	8,11	7,90	7,97
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Ero lumelääkkeeseen verrattuna <sup>c</sup> (95 %:n luottamusväli)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
<b>Tutkimushenkilöt (%), jotka saavuttivat seuraavat arvot: HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>				
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen	40,6**	25,9*		
<b>Paino (kg)</b>				
Lähtötilanne (keskiarvo)	86,28	87,74	91,02	89,23
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Ero lumelääkkeeseen verrattuna <sup>c</sup> (95 %:n luottamusväli)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	
<sup>1</sup> Metformiini ≥ 1 500 mg/vrk; <sup>2</sup> sitagliptiini 100 mg/vrk				
<sup>a</sup> LOCF: Viimeisimmästä havainnosta (ennen glukoositason korjaamista (glycaemic rescue) sitä edellyttäneillä tutkimushenkilöillä) laskettu arvio (last observation carried forward)				
<sup>b</sup> Kaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkevalmistetta lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana				
<sup>c</sup> Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon				
* p-arvo < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen + suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen				
** p-arvo < 0,05 verrattuna lumelääkkeeseen + suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen				

**Taulukko 5. Tulokset 24-viikkoa kestäneestä lumevertailututkimuksesta, jossa tutkittiin dapagliflotsiinia yhdistettynä sulfonyyliureaan (glimepiridi) tai metformiiniin ja sulfonyyliureaan**

	Yhdistelmähoito			
	Sulfonyyliurea (glimepiridi <sup>1</sup> )		Sulfonyyliurea + metformiini <sup>2</sup>	
	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke
<b>N<sup>a</sup></b>	151	145	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>				
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,07	8,15	8,08	8,24
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Ero lumelääkkeeseen <sup>c</sup> (95% :n luottamusväli)	-0,68* (-0,86, -0,51)		-0,69* (-0,89, -0,49)	
<b>Tutkimushenkilöt (%), jotka saavuttivat seuraavat arvot:</b>				
<b>HbA1c &lt; 7% (LOCF)<sup>d</sup></b>	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen				
<b>Paino (kg) (LOCF)<sup>d</sup></b>				
Lähtötilanne (keskiarvo)	80,56	80,94	88,57	90,07
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Ero lumelääkkeeseen <sup>c</sup> (95% :n luottamusväli)	-1,54* (-2,17, -0,92)		-2,07* (-2,79, -1,35)	

<sup>1</sup>glimepiridi 4 mg/vrk; <sup>2</sup>metformiini (välittömästi vaikuttavat tai depotlääkemuodot)  $\geq$  1 500 mg/vrk yhdistettynä sulfonyyliurean suurimpaan siedettyyn annokseen, jonka täytyy olla vähintään puolet enimmäisannoksesta, vähintään 8 viikon ajan ennen tutkimukseen osallistumista.

<sup>a</sup>Satunnaistetut lääkettä saaneet potilaat, joilta oli mitattu lääkkeen teho lähtötilanteessa ja ainakin kerran sen jälkeen.

<sup>b</sup>Sarakkeet 1 ja 2: HbA<sub>1c</sub> analysoitiin käyttämällä LOCF:ää (katso alaviite d); sarakkeet 3 ja 4: HbA<sub>1c</sub> analysoitiin käyttämällä LRM:ää (katso alaviite e)

<sup>c</sup>Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

<sup>d</sup>LOCF: Viimeisimmästä havainnosta (ennen glukoositason korjaamista (glycaemic rescue) sitä edellyttäneillä tutkimushenkilöillä) laskettu arvio (last observation carried forward)

<sup>e</sup>LRM: Toistettujen mittausten pitkittäisanalyysi (longitudinal repeated measures analysis)

\* p-arvo < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen + suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

**Taulukko 6. Tulokset viikolla 24 (LOCF<sup>a</sup>) lumevertailutkimuksessa, jossa tutkittiin dapagliflotsiinin ja insuliinin yhdistelmää (yksin tai yhdessä suun kautta annettavien verensokeria alentavien lääkevalmisteiden kanssa)**

<b>Parametri</b>	<b>Dapagliflotsiini 10 mg + insuliini ± suun kautta otettavat verensokeria alentavat lääkevalmisteet<sup>2</sup></b>	<b>Lumelääke + insuliini ± suun kautta otettavat verensokeria alentavat lääkevalmisteet<sup>2</sup></b>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,58	8,46
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Ero lumelääkkeeseen verrattuna <sup>c</sup>	-0,60*	
(95 %:n luottamusväli)	(-0,74, -0,45)	
<b>Paino (kg)</b>		
Lähtötilanne (keskiarvo)	94,63	94,21
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Ero lumelääkkeeseen verrattuna <sup>c</sup>	-1,68*	
(95 %:n luottamusväli)	(-2,19, -1,18)	
<b>Insuliinin keskimääräinen vuorokausiannos (IU)<sup>1</sup></b>		
Lähtötilanne (keskiarvo)	77,96	73,96
Muutos lähtötilanteesta <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Ero lumelääkkeeseen verrattuna <sup>c</sup>	-6,23*	
(95 %:n luottamusväli)	(-8,84, -3,63)	
Tutkimushenkilöt, joiden insuliinin vuorokausiannos on keskimäärin alentunut vähintään 10 % (%)	19,7**	11,0

<sup>a</sup>LOCF: Viimeisestä havainnosta laskettu arvo (juuri ennen tai sinä päivänä kun insuliiniannosta on ensimmäinen kerran nostettu, mikäli tarpeen; last observation carried forward)

<sup>b</sup>Kaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkevalmistetta lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana

<sup>c</sup>Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon, kun käytössä on suun kautta otettava verensokeria alentava lääkevalmiste

\* p-arvo <0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen + insuliiniin ± suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

\*\* p-arvo <0,05 verrattuna lumelääkkeeseen + insuliiniin ± suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

<sup>1</sup>Insuliinihoitojen (lyhytvaikutteisen, keskipitkävaikutteisen ja perusinsuliinin) titraus ylöspäin sallittiin vain tutkimushenkilöillä, jotka täyttivät paastoverensokeria koskevat ennalta asetetut kriteerit.

<sup>2</sup>Tutkimushenkilöistä 50 % sai insuliinia monoterapiana lähtötilanteessa; 50 % sai yhtä tai kahta suun kautta otettavaa verensokeria alentavaa lääkevalmistetta insuliinin lisäksi. Jälkimmäisestä ryhmästä 80 % sai pelkästään metformiinia, 12 % metformiinia ja sulfonyyliureaa ja loput muita suun kautta otettavia verensokeria alentavia lääkevalmisteita.

#### *Plasman paastoglukoosi*

Dapagliflotsiini 10 mg monoterapiana tai yhdistettynä joko metformiiniin, glimepiridiin, metformiiniin ja sulfonyyliureaan, sitagliptiiniin (metformiinin kanssa tai ilman sitä) tai insuliiniin laski plasman paastoglukoosiarvoa tilastollisesti merkitsevästi (-1,90 - -1,20 mmol/l [-34,2 - -21,7 mg/dl]) verrattuna lumelääkkeeseen (-0,33 - 0,21 mmol/l [-6,0 - 3,8 mg/dl]). Tämä vaikutus havaittiin hoitoviikolla 1, ja vaikutus säilyi niissä tutkimuksissa, joita jatkettiin viikolle 104.

### *Aterianjälkeinen glukoosi*

Dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä glimepiridiin alensi kaksi tuntia aterian jälkeen mitattua glukoosipitoisuutta tilastollisesti merkitsevästi viikolla 24, ja tämä tulos säilyi viikkoon 48 saakka.

Dapagliflotsiini 10 mg sitagliptiiniin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä) alensi kaksi tuntia aterian jälkeen mitattua glukoosipitoisuutta viikolla 24, ja tämä tulos säilyi viikkoon 48 saakka.

### *Paino*

Dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä joko metformiiniin, glimepiridiin, metformiiniin ja sulfonyyliureaan, sitagliptiiniin (metformiinin kanssa tai ilman sitä) tai insuliiniin laski tutkimushenkilöiden painoa tilastollisesti merkitsevästi viikolla 24 ( $p < 0,0001$ , taulukot 4 ja 5). Nämä vaikutukset säilyivät pitkäaikaistutkimuksissa. Viikolla 48 ero lumelääkkeeseen verrattuna oli dapagliflotsiinia sitagliptiiniin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä) saaneilla -2,22 kg. Viikolla 102 ero lumelääkkeeseen verrattuna oli dapagliflotsiinia metformiinin lisälääkkeenä saaneilla -2,14 kg ja insuliinin lisälääkkeenä saaneilla -2,88 kg.

Lääkevertailututkimuksessa, jossa pyrittiin osoittamaan dapagliflotsiini vähintään samanveroiseksi kuin vertailulääke (non-inferiority), gliptisidiin verrattuna dapagliflotsiini metformiinin lisälääkkeenä oli laskenut painoa tilastollisesti merkitsevästi -4,65 kg viikolla 52 ( $p < 0,0001$ , taulukko 3) ja tämä vaikutus oli säilynyt viikolla 104 (-5,06 kg) ja viikolla 208 (-4,38 kg).

24 viikon kestoisessa tutkimuksessa, johon osallistui 182 diabetesta sairastavaa potilasta, kehon koostumusta tutkittiin kaksiennergisellä röntgenabsorptiometrialla (DEXA). Tutkimus osoitti, että dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä metformiiniin vähensi kehon painoa ja kehon rasvakudosta DEXA:lla mitattuna verrattuna lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmään; menettämättä niinkään rasvatonta kehon painoa (lean body mass) tai nestettä. Magneettikuvauksella tehty alatutkimus osoitti Forxiga + metformiini-yhdistelmähoidon vähentävän numeraalisesti viskeraalisen rasvakudoksen määrää verrattuna lumelääke + metformiini-yhdistelmähoitoon.

### *Verenpaine*

13 luevertailututkimuksen ennalta määritellyssä yhteisanalyysissä dapagliflotsiini annoksella 10 mg aiheutti systolisen verenpaineen muutoksen lähtötilanteesta -3,7 mmHg ja diastolisen verenpaineen muutoksen -1,8 mmHg viikolla 24. Vastaavat lukemat lumeryhmässä olivat -0,5 mmHg ja -0,5 mmHg. Samanlaista verenpaineen alenemista todettiin viikolle 104 asti.

Kahdessa 12 viikon pituisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1 062 potilasta, joiden tyyppin 2 diabeteksen hoitotasapaino oli riittämätön ja joilla oli verenpainetauti (siitä huolimatta, että he toisessa tutkimuksessa käyttivät jo tutkimuksen aloittaessaan pysyvänä lääkityksenä angiotensiinikonvertaasin estäjää (ACE-I) tai angiotensiinireseptorin (tyypin 1) salpaajaa (ATR-salpaajaa) ja toisessa tutkimuksessa angiotensiinikonvertaasin estäjää tai angiotensiinireseptorin salpaajaa sekä lisäksi yhtä verenpainelääkettä), potilaille annettiin dapagliflotsiinia 10 mg:n annoksella tai lumelääkettä. Viikon 12 kohdalla 10 mg:n dapagliflotsiiniannos yhdessä tavallisen diabeteshoidon kanssa oli parantanut HbA1c-arvoja ja pienentänyt lumelääkkeen suhteen korjattua systolista verenpainetta toisessa tutkimuksessa keskimäärin 3,1 mmHg ja toisessa tutkimuksessa 4,3 mmHg.

### *Sydän- ja verisuoniturvallisuus*

Kliinisessä tutkimusohjelmassa tehtiin sydän- ja verisuonitapahtumien meta-analyysi. Kliinisessä tutkimusohjelmassa 34,4 %:lla tutkittavista oli lähtötilanteessa aiemmin todettu sydän- ja verisuonisairaus (poislukien verenpainetauti) ja 67,9 %:lla oli verenpainetauti. Riippumaton arviointikomitea arvioi sydän- ja verisuonitapahtumat. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika johonkin seuraavista tapahtumista: sydän- ja verisuonitautikuolema, aivohalvaus, sydäninfarkti tai epästabii lista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoito. Ensisijaisia tapahtumia todettiin 1,62 % potilasvuotta kohti dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 2,06 % vertailuvalmisteella hoidettujen ryhmässä. Dapagliflotsiinin ja vertailuvalmisteiden välinen riskisuhde oli 0,79 (95 %:n luottamusväli: 0,58; 1,07), mikä viittaa siihen, että tässä analyysissä Forxigan käyttöön ei liittynyt sydän- ja verisuonitapahtumien lisääntynyttä riskiä potilailla, joilla oli tyyppin 2 diabetes. Sydän- ja verisuonitautikuolemia, sydäninfarkteja ja aivohalvauksia havaittiin riskisuhteella 0,77 (95 %:n luottamusväli: 0,54; 1,10).

### Munuaisten vajaatoiminta

*Keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR  $\geq 30$  –  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

Dapagliflotsiinin tehoa arvioitiin myös erillisessä keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin diabeetikoihin kohdistuneessa tutkimuksessa (252 tutkimushenkilöä, joiden eGFR-keskiarvo oli 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Viikolla 24 dapagliflotsiini 10 mg -ryhmän HbA<sub>1c</sub>-keskiarvon muutos lähtötilanteesta oli -0,44 % ja lumelääkeryhmän -0,33 %.

### Potilaat, joiden HbA<sub>1c</sub>-arvo lähtötilanteessa oli $\geq 9$ %

Ennalta määritellyssä analyysissä tutkimuspotilaista, joiden HbA<sub>1c</sub>-arvo lähtötilanteessa oli  $\geq 9$  %, todettiin, että dapagliflotsiinihoito 10 mg:n annoksella sai aikaan tilastollisesti merkitsevän aleneman HbA<sub>1c</sub>-arvossa viikolla 24 ainoana lääkkeenä (vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta: -2,04 % dapagliflotsiinia 10 mg:n saaneiden ryhmässä ja 0,19 % lumelääkeryhmässä) ja yhdistelmänä metformiinin kanssa (vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta: -1,32 % dapagliflotsiini-ryhmässä ja -0,53 % lumelääkeryhmässä).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset dapagliflotsiinin käytöstä yhdessä tai useammassa pediatristen potilaiden alaryhmässä tyyppin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2. ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Dapagliflotsiini imeytyi nopeasti ja tehokkaasti suun kautta annettuna. Dapagliflotsiinin huippupitoisuus plasmassa (C<sub>max</sub>) saavutettiin paastotilassa yleensä kahdessa tunnissa lääkkeen antamisen jälkeen. Dapagliflotsiinin geometrinen vakaan tilan C<sub>max</sub>-keskiarvo oli 158 ng/ml ja AUC<sub>t</sub>-keskiarvo oli 628 ng h/ml kerran vuorokaudessa otetun 10 mg dapagliflotsiiniannoksen jälkeen. Suun kautta otetun 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksen absoluuttinen hyötyosuus oli 78 %. Runsasrasvaisen aterian nauttiminen vähensi dapagliflotsiinin C<sub>max</sub>-arvoa enintään 50 % ja pidensi T<sub>max</sub>-arvoa noin yhdellä tunnilla, mutta vaikutus AUC-arvoon ei eronnut paastotilassa saadusta arvosta. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä. Forxiga voidaan siten ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

### Jakautuminen

Dapagliflotsiini sitoutuu proteiineihin noin 91-prosenttisesti. Sitoutuminen proteiiniin ei vaihdellut eri sairaustiloissa (esim. munuaisten tai maksan vajaatoiminta). Dapagliflotsiinin keskimääräinen jakautumistilavuus pysyvässä tilassa oli 118 l.

### Biotransformaatio

Dapagliflotsiini on äärimmäisen nopeasti metaboloituva ja tuottaa pääasiassa dapagliflotsiini-3-O-glukuronidia, joka on inaktiivinen metaboliitti. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidilla tai muilla metaboliiteilla ei ole glukoosia alentavaa vaikutusta. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidin muodostumiseen vaikuttaa UGT1A9-entsyymi, jota esiintyy maksassa ja munuaisissa. CYP-välitteinen metabolia oli ihmisillä vähäisempi puhdistumareitti.

### Eliminaatio

Dapagliflotsiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika (t<sub>1/2</sub>) plasmassa oli terveillä tutkimushenkilöillä 12,9 tuntia yhden suun kautta otetun dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksen jälkeen. Laskimoon annetun dapagliflotsiinin keskimääräinen systeeminen kokonaispoistuma oli 207 ml/min. Dapagliflotsiini ja sen metaboliitit poistuvat pääasiassa erittymällä virtsaan, jolloin alle 2 % erittyneestä lääkeaineesta on metaboloitumatonta dapagliflotsiinia. 50 mg:n [<sup>14</sup>C]-dapagliflotsiiniannoksesta 96 % voitiin jäljittää: 75 % virtsasta ja 21 % ulosteista. Noin 15 % annoksesta erittyi ulosteeseen kantalääkkeenä.

### Lineaarisuus

Dapagliflotsiinaltistus lisääntyi suhteessa dapagliflotsiiniannoksen portaittaiseen lisäykseen alueella 0,1-500 mg, eikä sen farmakokinetiikka muuttunut ajan myötä, kun toistuvia vuorokausiannoksia



jatkettiin viikolle 24.

### Erityisryhmät

#### Munuaisten vajaatoiminta

Vakaassa tilassa (20 mg dapagliflotsiinia kerran päivässä 7 päivän ajan) olevilla tutkimushenkilöillä, jotka sairastivat tyypin 2 diabetesta ja lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (plasman ioheksolipuhdistumalla määritettynä), vastaava keskimääräinen systeeminen dapagliflotsiinialtistuma oli 32 %, 60 % ja 87 % suurempi kuin tutkimushenkilöillä, joilla oli tyypin 2 diabetes ja normaali munuaisten toiminta. Vakaassa tilassa glukoosin erityisvirtsaan 24 tunnin aikana riippui voimakkaasti munuaisten toiminnasta: tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä glukoosia erittyi päivässä 85 g normaalissa munuaisten toiminnassa, 52 g lievässä vajaatoiminnassa, 18 g keskivaikeassa vajaatoiminnassa ja 11 g vaikeassa vajaatoiminnassa. Hemodialyysin vaikutusta dapagliflotsiinialtistukseen ei tunneta.

#### Maksan vajaatoiminta

Tutkimushenkilöillä, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A ja B), dapagliflotsiinin  $C_{max}$ -keskiarvo oli enintään 12 % suurempi ja AUC-keskiarvo oli enintään 36 % suurempi kuin terveillä verrokkihenkilöillä. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkitsevinä. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä (Child-Pugh-luokka C) dapagliflotsiinin  $C_{max}$ -keskiarvo oli 40 % suurempi ja AUC-keskiarvo oli 67 % suurempi kuin terveillä verrokkihenkilöillä.

#### Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Alle 70-vuotiailla tutkimushenkilöillä altistus ei lisääntynyt kliinisesti merkittävästi pelkästään iän perusteella. Altistumisen voidaan olettaa lisääntyvän ikään liittyvän munuaistoiminnan heikkenemisen vuoksi. Tutkimustuloksia ei ole riittävästi, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä yli 70-vuotiaiden potilaiden altistuksesta.

#### Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu.

#### Sukupuoli

Dapagliflotsiinin AUC<sub>ss</sub>-keskiarvon arvioitiin olevan naisilla noin 22 % korkeampi kuin miehillä.

#### Rotu

Systeemisessä altistumisessa ei ollut kliinisesti merkitseviä eroja valkoisten, mustien ja aasialaisten välillä.

#### Paino

Dapagliflotsiinialtistuksen havaittiin vähenevän painon lisääntyessä. Täten hoikkien potilaiden altistuminen saattaa olla hieman lisääntynyt ja tavallista painavampien potilaiden altistuminen hieman vähentynyt. Näitä eroja ei kuitenkaan pidetty kliinisesti merkitsevinä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tavanomaiset prekliiniset turvallisuusfarmakologian, toistuvan annoksen toksisuuden, genotoksisuuden, potentiaalisen karsinogeenisyyden tai hedelmällisyyden tutkimukset eivät ole osoittaneet erityistä riskiä ihmisille. Dapagliflotsiini ei aiheuttanut kasvaimia hiirille tai rotille millään tutkitulla annoksella kahden vuoden kestoisessa karsinogeenisuustutkimuksessa.

#### Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Dapagliflotsiinin suora antaminen vastavieroitetuille rotanpoikasille ja epäsuora altistus myöhäisen tiineyden (aikana, joka vastaa raskauden toista ja kolmatta kolmannesta ihmisen munuaisten kehittymisen suhteen) ja imetyksen aikana johtivat jälkeläisten munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemisen esiintymistiheyden ja/tai vaikeusasteeseen kasvamiseen.

Nuorten eläinten toksisuustutkimuksessa dapagliflotsiinia annettiin suoraan rotanpoikasille 21:stä

syntymän jälkeisestä päivästä päivään 90 saakka. Munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemista raportoitiin kaikilla annoksilla. Poikasten altistukset pienimmällä testatulla annoksella olivat  $\geq 15$  kertaa ihmisille suositeltuja maksimiannoksia isommat. Näihin löydöksiin liittyi annosriippuvaista munuaisen painon kasvua ja makroskooppista munuaisten suurenemista, jota havaittiin kaikilla annoksilla. Nuorilla eläimillä havaitut munuaisaltaan ja -tiehyiden laajenemiset eivät täysin palautuneet noin yhden kuukauden mittaisen palautumisjakson aikana.

Erillisessä ennen synnytystä ja synnytyksen jälkeistä kehitystä tutkivassa tutkimuksessa emorotille annettiin tutkimuslääkettä kuudennesta tiineyspäivästä 21. syntymänjälkeiseen päivään, ja poikaset altistuivat epäsuorasti *in utero* ja koko imetyksen ajan. (Satelliittitutkimuksessa arvioitiin dapagliflotsiini-altistusta maidossa ja poikasissa.) Munuaisaltaan laajenemisen esiintymistiheyden tai vaikeusasteen kasvua havaittiin käsiteltyjen emojen aikuisissa jälkeläisissä, kuitenkin vain suurimmilla testatuilla annoksilla. (Emon dapagliflotsiini-altistukset olivat 1 415 kertaa ja poikasten altistukset 137 kertaa suurempia kuin ihmisen altistus ihmiselle suositellulla maksimiannoksella. Lisätoksisuus kehityksessä rajoittui poikasten annosriippuvaan painon laskuun, ja sitä havaittiin vain annoksilla  $\geq 15$  mg/kg/vrk (poikasten altistuksen ollessa  $\geq 29$  kertaa ihmisen altistus ihmiselle suositellulla maksimiannoksella). Maternaalinen toksisuus oli ilmeistä vain suurimmalla testatulla annoksella ja rajoittui ohimenevään painonlaskuun ja ruoankulutuksen vähenemiseen. Kehitystoksisuuden suurin haitaton vaikutustaso (NOAEL), pienin testattu annos, liittyy emon systeemiseen altistukseen, joka on noin 19-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla maksimiannoksella.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä alkioiden ja sikiöiden lisätutkimuksissa dapagliflotsiinia annettiin kyseisten lajien organogeneesin tärkeimpinä kehitysjaksoina. Kaniineilla ei havaittu maternaalista toksisuutta tai kehitystoksisuutta millään testatulla annoksella; suurimpaan testattuun annokseen liittyvä systeeminen altistus, joka oli noin 1 191 kertaa ihmiselle suositeltu maksimiannos. Rotissa dapagliflotsiini ei ollut alkiolehtaalinen eikä teratogeeninen altistuksella, joka oli 1 441 kertaa ihmiselle suositeltava maksimiannos.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460i)

Vedetön laktoosi

Krospovidoni (E1201)

Piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

#### Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki (E553b)

Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiini/Alumiini-läpipainopakkaus.

14, 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia repäisyviivattomissa kalenteriläpipainopakkauksissa.

30 x 1 tai 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia repäisyviivaisissa kerta-annosläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/795/006 14 kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/12/795/007 28 kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/12/795/008 98 kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/12/795/009 30 x 1 (yksittäispakatut) kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/12/795/010 90 x 1 (yksittäispakatut) kalvopäällysteiset tabletit

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.11.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Saksa

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
SK10 2NA  
Iso-Britannia

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn ja sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä kun riskinhallintasuunnitelmaan muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite ((lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOKOTELO 5 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Forxiga 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
dapagliflotsiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/795/001 14 kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/12/795/002 28 kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/12/795/003 98 kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/12/795/004 30 x 1 (yksittäispakatut) kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/12/795/005 90 x 1 (yksittäispakatut) kalvopäällysteiset tabletit

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

forxiga 5 mg

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOKOTELO 10 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Forxiga 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
dapagliflotsiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 10 mg dapagliflotsiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/795/006 14 kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/12/795/007 28 kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/12/795/008 98 kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/12/795/009 30 x 1 (yksittäispakatut) kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/12/795/010 90 x 1 (yksittäispakatut) kalvopäällysteiset tabletit

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

forxiga 10 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET (PERFOROITU) YKSITTÄISANNOS 5 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Forxiga 5 mg tabletit  
dapagliflotsiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AstraZeneca AB

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET (PERFOROITU) YKSITTÄISANNOS 10 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Forxiga 10 mg tabletit  
dapagliflotsiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AstraZeneca AB

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET (EI-PERFOROITU) 5 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Forxiga 5 mg tabletit  
dapagliflotsiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AstraZeneca AB

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Maanantai Tiistai Keskiviikko Torstai Perjantai Lauantai Sunnuntai

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET (EI-PERFOROITU) 10 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Forxiga 10 mg tabletit  
dapagliflotsiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AstraZeneca AB

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Maanantai Tiistai Keskiviikko Torstai Perjantai Lauantai Sunnuntai

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Forxiga 5 mg kalvopäällysteiset tabletit Forxiga 10 mg kalvopäällysteiset tabletit dapagliflotsiini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

#### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Forxiga on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Forxigaa
3. Miten Forxigaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Forxigan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Forxiga on ja mihin sitä käytetään**

Forxiga sisältää vaikuttavana aineena dapagliflotsiinia, joka kuuluu suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden ryhmään.

- Näitä suun kautta otettavia lääkkeitä käytetään diabeteksen hoitoon
- Ne vaikuttavat alentamalla veren sokeripitoisuutta (glukoosipitoisuus).

Forxigaa käytetään aikuispotilaiden (vähintään 18-vuotiaiden) tyypin 2 diabeteksen hoitoon. Tyypin 2 diabetes alkaa yleensä vanhemmalla iällä. Jos sinulla on tyypin 2 diabetes, haimasi ei tuota riittävästi insuliinia tai elimistösi ei pysty käyttämään tuottamaansa insuliinia riittävästi. Tämä johtaa veren korkeaan sokeripitoisuuteen. Forxiga poistaa ylimääräisen sokerin elimistöstäsi virtsan kautta.

- Forxigaa käytetään, jos diabetesta ei saada riittävästi hallintaan muilla diabeteslääkkeillä, ruokavaliolla ja liikunnalla
- Lääkäri saattaa pyytää sinua käyttämään Forxigaa yksinään, jos et siedä metformiinia, tai yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa. Nämä muut lääkkeet voivat olla suun kautta otettava lääke ja/tai pistoksena annettava insuliini.

On tärkeää noudattaa edelleen lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta saamiasi ruokavaliota ja liikuntaa koskevia ohjeita.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Forxigaa**

#### **Älä ota Forxigaa**

- jos olet allerginen dapagliflotsiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Forxigaa ja

hoidon aikana:

- jos sinulla on tyypin 1 diabetes. Tässä yleensä nuorella iällä puhkeavassa diabetestyyppissä elimistö ei tuota yhtään insuliinia.
- jos sinulla ilmenee nopeaa painonlaskua, pahoinvointia tai oksentelua, mahakipua, voimakasta janoa, nopeutunutta tai syventynyttä hengitystä, sekavuutta, epätavallista uneliaisuutta tai väsymystä, makealta tuoksuva hengitystä, makeaa tai metallista makua suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa. Ota siinä tapauksessa välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan. Nämä oireet saattavat olla merkki ”diabeettisesta ketoasidoosista”. Se on sairaustila, jonka voit saada diabeteksen yhteydessä, jos virtsan tai veren ketonipitoisuus on kohonnut, mikä havaitaan laboratoriotutkimuksissa. Diabeettisen ketoasidoosin kehittymisen riskiä saattavat suurentaa pitkäaikainen paasto, liiallinen alkoholin käyttö, nestehukka, insuliiniannoksen äkillinen pienentäminen tai suuren leikkauksen tai vakavan sairauden vuoksi suurentunut insuliinin tarve.
- jos sinulla on munuaissairaus. Lääkäri saattaa pyytää sinua ottamaan jotakin toista lääkettä.
- jos sinulla on maksasairaus. Lääkäri saattaa aloittaa hoidon pienemmällä annoksella.
- jos sinulla on ollut vakava sydänsairaus tai jos sinulla on ollut aivohalvaus.
- jos käytät lääkkeitä, jotka alentavat verenpainetta (verenpainelääkkeet) ja sinulla on ollut matala verenpaine. Lisätietoja alempana kohdassa **Muut lääkevalmisteet ja Forxiga**
- jos sinulla on erittäin korkea veren glukoosipitoisuus (verensokeri), mikä voi aiheuttaa nestehukkaa (elimistöstä poistuu liikaa nestettä). Mahdolliset nestehukan oireet on lueteltu kohdan 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” alussa. Kerro lääkärille ennen Forxiga-hoidon aloittamista, jos sinulla on jokin tässä mainituista oireista.
- jos sinulla on tai sinulla ilmenee pahoinvointia, oksentelua tai kuumetta tai et pysty syömään tai juomaan. Tällöin sinulle voi kehittyä nestehukka. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Forxigan käytön, kunnes olet parantunut, jotta ei synny nestehukkaa.
- jos sinulla on usein virtsatieinfektioita.
- jos olet 75-vuotias tai vanhempi, et saa aloittaa Forxigan käyttöä.
- jos käytät pioglitatsonia sisältävää diabeteslääkettä, et saa aloittaa Forxigan käyttöä.
- jos veren punasolujen määrä on lisääntynyt, mikä havaitaan laboratoriotutkimuksissa.

Jos jokin edellä olevista kohdista koskee sinua (tai jos olet epävarma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin otat Forxigaa.

### **Munuaisten toiminta**

Munuaisten toiminta tulee tarkastaa ennen tämän lääkkeen aloittamista ja lääkkeen käytön aikana.

### **Virtsan glukoosipitoisuus**

Forxigan toimintatavan vuoksi virtsan glukoosimääritys on positiivinen lääkkeen käytön aikana.

### **Lapset ja nuoret**

Forxigaa ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska valmisteiden vaikutusta näihin potilaisiin ei ole tutkittu.

### **Muut lääkevalmisteet ja Forxiga**

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille erityisesti:

- jos käytät nesteenoistolääkettä (diureettia). Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Forxigan käytön. Mahdolliset liiallisen nestehukan oireet on lueteltu kohdan 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” alussa
- jos käytät muita verensokeria alentavia lääkkeitä, kuten insuliinia tai sulfonyyliureaa. Lääkäri saattaa haluta pienentää näiden lääkkeiden annosta, jotta verensokeripitoisuutesi ei laske liian matalalle (hypoglykemia).

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy

lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos tulet raskaaksi, Forxiga-hoito on lopetettava, koska valmisteen käyttöä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana ei suositella. Keskustele lääkärin kanssa, mikä on paras tapa hallita verensokeria raskauden aikana.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä, jos haluat imettää tai imetat. Älä käytä Forxigaa imetyksen aikana. Ei tiedetä erittykö tämä lääke rintamaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Forxigalla ei ole haitallista vaikutusta tai vaikutus on vähäinen ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tämän lääkkeen käyttö samanaikaisesti sulfonyyliureaksi kutsuttujen lääkkeiden tai insuliinin kanssa saattaa alentaa verensokeria liikaa (hypoglykemia), mikä saattaa aiheuttaa oireita kuten vapinaa, hikoilua ja muutoksia näkökyvyssä, ja saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos sinua huimaa, älä aja tai käytä työkaluja tai koneita, kun käytät Forxigaa.

### **Forxiga sisältää laktoosia**

Forxiga sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. Miten Forxigaa otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

### **Kuinka paljon lääkettä otetaan**

- Suositeltu annos on yksi 10 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.
- Lääkäri saattaa määrätä sinulle aluksi 5 mg:n annoksen, jos sinulla on maksasairaus.
- Lääkäri määrää lääkkeen vahvuuden, joka on juuri sinulle sopiva.

### **Tämän lääkkeen ottaminen**

- Niele tabletti kokonaisena veden kera (puoli lasillista).
- Voit ottaa tabletin joko ruoan kanssa tai ilman.
- Tabletti voidaan ottaa mihin aikaan tahansa päivästä. Yritä ottaa tabletti kuitenkin aina samaan aikaan joka päivä. Tämä auttaa sinua muistamaan tabletin oton.

Lääkäri saattaa määrätä Forxigaa yhdessä jonkin muun lääkkeen / muiden lääkkeiden kanssa verensokerisi alentamiseksi. Nämä muut lääkkeet voivat olla joko suun kautta otettavia lääkkeitä tai pistoksena annettavaa insuliinia. Muista ottaa myös nämä muut lääkärin määräämät lääkkeet. Tämä on terveytesi kannalta parasta.

### **Ruokavalio ja liikunta**

Diabeteksen hallinta vaatii ruokavalion ja liikuntaohjeiden noudattamista myös tämän lääkkeen käytön ajan. Sen vuoksi on tärkeää noudattaa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta saatuja ruokavalio- ja liikuntaohjeita. Jos noudatat diabeetikoiden painonhallintaan tarkoitettua ruokavaliota, on erityisen tärkeää jatkaa sitä myös Forxigan käytön aikana.

### **Jos otat enemmän Forxigaa kuin sinun pitäisi**

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai mene sairaalaan, jos olet ottanut useamman Forxiga-tabletin kuin sinulle on määrätty. Ota lääkepakkaus mukaasi.

### **Jos unohdat ottaa Forxigaa**

Jos unohdat ottaa tabletin, toimi sen mukaan, miten pitkä aika on seuraavan annoksen ottamiseen.

- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on vähintään 12 tuntia, ota Forxiga-annos heti kun muistat. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 12 tuntia, jätä unohtunut annos ottamatta. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista Forxiga-annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

### **Jos lopetat Forxigan käytön**

Älä lopeta Forxigan käyttöä, ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa. Veresi sokeripitoisuus saattaa nousta ilman tätä lääkettä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Lopeta Forxigan käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:**

- elimistön liian suuri nestehukka (kuivuminen), melko harvinainen

Elimistön liian suuren nestehukan oireita ovat seuraavat:

- hyvin kuiva tai tahmea suu, voimakas janon tunne
- voimakas uneliaisuus tai väsymys
- vähäinen virtsamäärä tai ei ollenkaan virtsaa
- nopea sydämen syke.

- virtsatieinfektio, yleinen

Vaikean virtsatieinfektion oireita ovat seuraavat:

- kuume ja/tai vilunväristykset
- polttava tunne virtsatessa
- kipu selässä tai kyljessä.

Kerro lääkärille välittömästi, jos huomaat verta virtsassa. Tämä oire on melko harvinainen.

### **Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista haittavaikutuksista:**

- diabeettinen ketoasidoosi, jota esiintyy harvoin (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

Diabeettisen ketoasidoosin merkkejä saattavat olla (katso myös kohta 2 Varoitukset ja varotoimet):

- virtsan tai veren kohonnut ketonipitoisuus
- nopea painonlasku
- pahoinvointi tai oksentelu
- mahakipu
- voimakas jano
- nopeutunut tai syventynyt hengitys
- sekavuus
- epätavallinen uneliaisuus tai väsymys
- makealta tuoksuva hengitys, makea tai metallinen maku suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa.

Tämä sairaustila saattaa kehittyä veren glukoosipitoisuudesta riippumatta. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää Forxiga-hoitosi tilapäisesti tai pysyvästi.

### **Ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian, jos sinulla esiintyy seuraavia haittavaikutuksia:**

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä):

- alhainen verensokeripitoisuus (hypoglykemia) — esiintyy otettaessa tätä lääkettä yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa

Alhaisen verensokerin oireita ovat seuraavat:

- tärinä, hikoilu, voimakas ahdistuneisuuden tunne, nopea sydämensyke
- nälän tunne, päänsärky, näkömuutokset
- mielialan muutos tai sekavuus.

Lääkäri kertoo, miten matalaa verensokeripitoisuutta hoidetaan ja mitä on tehtävä, jos edellä mainittuja oireita esiintyy.

### **Muita Forxigan käyttöön liittyviä haittavaikutuksia:**

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- sukuelininfektio (sammias) peniksessä tai vaginassa (oireita voivat olla ärsytys, kutina, epätavallinen eritys tai haju)
- selkäkipu
- virtsamäärän lisääntyminen tai tihentynyt virtsaamistarve
- muutokset kolesterolin- tai rasva-arvoissa (todetaan laboratoriotutkimuksissa)
- muutokset veressä olevien punasolujen määrässä (todetaan laboratoriotutkimuksissa)
- huimaus.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- jano
- ummetus
- virtsaamistarpeeseen herääminen yöllä
- suun kuivuus
- painon lasku
- muutokset laboratoriotutkimuksissa (esimerkiksi veren kreatiniini- tai ureapitoisuuksissa)
- heikentynyt munuaisten toiminta.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Forxigan säilyttäminen**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa tai kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Forxiga sisältää**

- Vaikuttava aine on dapagliflotsiini.

Yksi Forxiga 5 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia.

Yksi Forxiga 10 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 10 mg dapagliflotsiinia.

- Muut aineet ovat:
  - tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa (E460i), vedetön laktoosi (ks. kohta 2 Forxiga sisältää laktoosia), krospovidoni (E1201), piidioksidi (E551), magnesiumstearaatti (E470b).
  - kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350, talkki

(E553b), keltainen rautaoksidi (E172).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

- Kalvopäällysteiset Forxiga 5 mg-tabletit ovat keltaisia ja pyöreitä ja halkaisijaltaan 0,7 cm suuruisia. Tabletin yhdellä puolella on merkintä "5" ja toisella puolella merkintä "1427".
- Kalvopäällysteiset Forxiga 10 mg-tabletit ovat keltaisia ja vinoneliönmuotoisia, ja kulmittain suunnilleen 1,1 x 0,8 cm suuruisia. Tabletin yhdellä puolella on merkintä "10" ja toisella puolella merkintä "1428".

Forxiga 5 mg -tablettien ja Forxiga 10 mg -tablettien alumiinisten läpipainopakkausten pakkauskoot: 14, 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia repäisyviivattomissa kalenteriläpipainopakkauksissa ja 30 x 1 tai 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia repäisyviivaisissa kerta-annosläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassasi.

### **Myyntiluvan haltija**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

### **Valmistaja**

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Saksa

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
SK10 2NA  
Iso-Britannia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

### **Danmark**

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

### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

### **Deutschland**

### **Nederland**

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) Ltd  
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

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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.