

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Forxiga 5 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

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

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 25 mg af vatnsfríum laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Forxiga er ætlað fullorðnum, 18 ára og eldri, með sykursýki af tegund 2, til þess að bæta stjórn á blóðsykri sem:

Einlyfjameðferð

Þegar sérstakt mataræði og hreyfing eingöngu hefur ekki nægt til að ná stjórn á blóðsykri hjá sjúklingum sem álitid er að metformin henti ekki vegna óþols.

Samsett viðbótarmeðferð

Ásamt öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum, þ.m.t. insúlíni, þegar þau ásamt sérstöku mataræði og hreyfingu veita ekki nægjanlega stjórn á blóðsykri (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1 varðandi fyrirliggjandi upplýsingar um mismunandi samsetningar).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Einlyfjameðferð og samsett viðbótarmeðferð

Ráðlagður skammtur er 10 mg af dapagliflozini einu sinni á sólarhring í einlyfjameðferð og sem samsett viðbótarmeðferð með öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum, þ.m.t. insúlíni. Þegar dapagliflozin er notað samhliða insúlíni eða lyfjum sem örva insúlínseytingu, eins og súlfónýlúrealyfi, skal íhuga að minnka skammt insúlíns eða lyfs sem örvar insúlínseytingu til að minnka líkur á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Verkun dapagliflozins er háð nýrnastarfsemi, og verkun er minni hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og er líklega engin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er ráðlagt að nota Forxiga hjá sjúklingum með miðlungsmikið til verulega skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með kreatínínúthreinsun [CrCl] < 60 ml/mín. eða áætlaðan gaukulsíunarhraða [eGRF] < 60 ml/mín./1,73 m², sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

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

Aldraðir (≥ 65 ára)

Almennt er ekki þörf á aðlögun skammta á grundvelli aldurs. Taka skal tillit til nýrnastarfsemi og hættu á vökvaskorti (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna takmarkaðrar reynslu af meðferð sjúklinga, 75 ára og eldri, er ekki ráðlagt að hefja meðferð með dapagliflozini.

Börn

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

Lyfjagjöf

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

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Forxiga má ekki nota handa sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða til meðferðar við ketónblóðsýringu.

Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Verkun dapagliflozins er háð nýrnastarfsemi, og verkun er minni hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og er líklega engin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með CrCl < 60 ml/mín. eða eGFR < 60 ml/mín./1,73 m²), komu fram aukaverkanir sem voru hækkun kreatíníns, fosfórs, kalkkirtlahormóns og lágþrýstingur hjá herra hlutfalli þeirra sem fengu dapagliflozin samanborið við lyfleysu. Notkun Forxiga er ekki ráðlögð handa sjúklingum með miðlungsmikið til verulega skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með CrCl < 60 ml/mín. eða eGRF < 60 ml/mín./1,73 m²). Forxiga hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín. eða eGFR < 30 ml/mín./1,73 m²) eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Ráðlagt er að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi samkvæmt eftirfarandi:

- Áður en meðferð með dapagliflozini hefst og að minnsta kosti árlega eftir það (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2)
- Áður en samhliða meðferð með lyfjum, sem geta skert nýrnastarfsemi, hefst og reglulega eftir það
- Ef nýrnastarfsemi nálgast að vera miðlungsmikið skert, að minnsta kosti 2 til 4 sinnum á ári. Ef nýrnastarfsemi skerðist það mikið að $CrCl < 60$ ml/mín. eða $eGFR < 60$ ml/mín./1,73 m², skal stöðva meðferð með dapagliflozini.

Notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi

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

Notkun hjá sjúklingum í hættu á vökvaskorti, lágþrýstingi og/eða blóðsaltaójafnvægi

Vegna verkunar sinnar, eykur dapagliflozin þvagræsingu sem veldur vægri blóðþrýstingslækkun (sjá kafla 5.1), sem getur verið greinilegri hjá sjúklingum með mjög háa blóðsykursþéttni.

Ekki er ráðlagt að nota dapagliflozin hjá sjúklingum sem nota hávirknipvagræsilyf (sjá kafla 4.5) eða eru með vökvaskort, t.d. vegna bráðra veikinda (eins og t.d. sjúkdóma í meltingarvegi).

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

Ef upp koma tilfallandi sjúkdómar hjá sjúklingum sem fá dapagliflozin, sem geta leitt til vökvaskorts, er ráðlagt að hafa náið eftirlit með vökvajafnvægi (t.d. líkamsskoðun, blóðþrýstingsmælingar, blóðpróf þ.m.t. blóðkornaskil) og eftirlit með blóðsöltum. Ráðlagt er að gera tímabundið hlé á dapagliflozin meðferð hjá sjúklingum sem verða fyrir vökvaskorti, þar til vökvajafnvægi hefur náðst (sjá kafla 4.8).

Ketónblóðsýring

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæf tilvik af ketónblóðsýringu af völdum sykursýki, þ.m.t. lífshættuleg tilvik, í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með SGLT2 hemli, dapagliflozin meðtalið. Í þó nokkrum þessara tilvika voru einkenni ódæmigerð, með aðeins í meðallagi mikla hækkun á blóðsykursgildum, eða undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort stærri skammtar af dapagliflozini auka líkur á ketónblóðsýringu.

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

Stöðva skal meðferð með dapagliflozini strax hjá sjúklingum þar sem grunur leikur á ketónblóðsýringu eða þar sem ketónblóðsýring er staðfest.

Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem leggjast inn á sjúkrahús vegna stórra aðgerða eða skyndilegra alvarlegra veikinda. Í báðum tilfellum má hefja meðferð með dapagliflozini aftur þegar ástand sjúklings er orðið stöðugt.

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

Sjúklingar sem geta verið í meiri hættu á að fá ketónblóðsýringu eru meðal annars sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lágt magn C-peptíða, eða mótefnatengda sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults (LADA)) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóma sem leiða til takmörkunar á inntöku fæðu eða verulegrar ofþornunar, sjúklingar þar sem insúlínskammtur hefur verið minnkaður og

sjúklingar með aukna insúlínþörf vegna skyndilegra veikinda, skurðaðgerðar eða misnotkunar áfengis. Nota skal SGLT2 hemla með varúð hjá þessum sjúklingum.

Ekki er ráðlagt að hefja að nýju meðferð með SGLT2 hemli hjá sjúklingum sem fengu ketónblóðsýringu meðan þeir voru á meðferð með SGLT2 hemli, nema að kennsl hafi verið borin á annan skýran áhættuþátt og hann lagfærður.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun dapagliflozins hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki skal nota dapagliflozin til meðferðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum gefa til kynna að ketónblóðsýring sé algeng þegar sjúklingar með sykursýki af tegund 1 fá meðferð með SGLT2 hemlum.

Þvagfærasýkingar

Oftar var greint frá þvagfærasýkingu hjá þeim sem fengu dapagliflozin 10 mg miðað við þá sem fengu lyfleysu, í heildargreiningu sem tók til allt að 24 vikna (sjá kafla 4.8). Nýraskjóðubólga (pyelonephritis) var sjaldgæf og kom fram með svipaðri tíðni og hjá þeim sem fengu lyfleysu. Útskilnaður glúkósa með þvagi getur tengst aukinni hættu á þvagfærasýkingu. Þess vegna skal íhuga tímabundið hlé á dapagliflozin meðferð, þegar verið er að meðhöndla nýraskjóðubólgu eða þvagraftarsótt (urosepsis).

Aldraðir sjúklingar

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

Hjá þátttakendum ≥ 65 ára komu fram aukaverkanir, sem tengdust skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnabilun, hjá hærra hlutfalli þátttakenda sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini samanborið við lyfleysu. Algengasta nýrnatengda aukaverkunin sem greint var frá var aukið kreatínín í sermi, yfirleitt skammvinn og afturkræf (sjá kafla 4.8).

Aldraðir sjúklingar geta verið í meiru hættu á vökvaskorti og eru líklegri til að vera á meðferð með þvagræsilyfjum. Hjá einstaklingum ≥ 65 ára, var hærra hlutfall sjúklinga sem fengu dapagliflozin með aukaverkanir sem tengdust vökvaskorti (sjá kafla 4.8).

Takmörkuð reynsla er af meðferð sjúklinga 75 ára og eldri. Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með dapagliflozini hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjartabilun

Reynsla af notkun hjá einstaklingum með hjartabilun af NYHA flokki I-II er takmörkuð og engin reynsla er af notkun dapagliflozins í klínískum rannsóknum hjá einstaklingum með hjartabilun af NYHA flokki III-IV.

Notkun hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með pioglitazoni

Þó að orsakasamband milli dapagliflozins og blöðrukrabbameins sé ólíklegt (sjá kafla 4.8 og 5.3), er til að gæta fyllstu varúðar notkun dapagliflozins ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem samhliða eru á meðferð með pioglitazoni. Fyrirliggjandi faraldsfræðileg gögn fyrir pioglitazon gefa til kynna örlítið aukna hættu á blöðrukrabbameini hjá sykursýkisjúklingum sem fá pioglitazon.

Hækkun blóðkornaskila

Hækkun blóðkornaskila kom fram við meðferð með dapagliflozini (sjá kafla 4.8); því skal gæta varúðar hjá sjúklingum með hækkun blóðkornaskil.

Samsetningar sem hafa ekki verið rannsakaðar

Dapagliflozin hefur ekki verið rannsakað í samsetningu með glúkagon-líkum peptíð 1 (GLP-1) hliðstæðum.

Þvagpróf

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

Laktósi

Töflurnar innihalda vatnsfrían laktósa. Sjúklingar með galaktósaþþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamiliverkanir

Þvagræsilyf

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

Insúlín og lyf sem örva insúlínseytingu

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

Lyfjahvarfamilliverkanir

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

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

Áhrif annarra lyfja á dapagliflozin

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

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

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

Áhrif dapagliflozins á önnur lyf

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

Aðrar milliverkanir

Áhrif reykinga, mataræðis, jurtalyfja og áfengis á lyfjahvörf dapagliflozins hafa ekki verið rannsökuð.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

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

Ef þungun er staðfest skal stöðva meðferð með dapagliflozini.

Brjóstgjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Í fyrirfram skilgreindri heildargreiningu á 13 samanburðarrannsóknum með lyfleysu, voru 2.360 einstaklingar meðhöndlaðir með dapagliflozini 10 mg og 2.295 fengu lyfleysu.

Algengasta aukaverkunin var blóðsykursfall, sem var háð bakgrunnsmeðferð í hverri rannsókn fyrir sig. Tíðni minni háttar blóðsykursfalls var svipuð í meðferðarhópunum, þ.m.t. þeim sem fengu lyfleysu, að undanteknum rannsóknum á viðbótarmeðferð með súlfónýlúrealyfjum (SU) og viðbótarmeðferð með insúlíni. Tíðni blóðsykursfalls var hærri hjá þeim sem fengu samsetta meðferð með súlfónýlúrealyfjum og þeim sem fengu viðbótarmeðferð með insúlíni (sjá *Blóðsykursfall* hér fyrir neðan).

Tafla með aukaverkunum

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

Tafla 1. Aukaverkanir í samanburðarrannsóknum^a

Líffærakerfi	Mjög algengar*	Algengar*	Sjaldgæfar**	Mjög sjaldgæfar
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>		Skapa- og leggangabólga, húfubólga (balanitis), og tengdar sýkingar í kynfærum ^{*,b,c} Þvagfærasýking ^{*,b,d}	Sveppasýking ^{**}	
<i>Efnaskipti og næring</i>	Blóðsykursfall (við notkun samhliða súlfónýlúrealyfi eða insúlíni) ^b		Vökvaskortur ^{b,e} Þorsti ^{**}	Ketónblóðsýring af völdum sykursýki ⁱ
<i>Taugakerfi</i>		Sundl		
<i>Meltingarfæri</i>			Hægðatregða ^{**} Munnþurrkur ^{**}	
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>		Bakverkur [*]		
<i>Nýru og þvagfæri</i>		Þvaglátstregða Ofmiga ^{*,f}	Næturmiga ^{**} Skert nýrnastarfsemi [*] ^{*,b}	
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			Kláði í sköpum og leggöngum ^{**} Kláði í kynfærum ^{**}	
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>		Hækkun blóðkornaskila ^g Minnkuð kreatínin-úthreinsun ^b Blóðfituröskun ^h	Aukning á kreatíníni í blóði ^{**,b} Aukning þvagefnis í blóði ^{**} Þyngdartap ^{**}	

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

^bSjá viðeigandi undirkafla varðandi nánari upplýsingar.

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

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

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

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

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

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

ⁱSjá kafla 4.4

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

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðsykursfall

Tíðni blóðsykursfalls var háð bakgrunnsmeðferð í hverri rannsókn fyrir sig.

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

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

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

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

Vökvaskortur

Tilvik sem tengjast vökvaskorti (þ.m.t. tilkynningar um vökvaskort, blóðmagnsskort eða lágþrýsting) voru tilkynnt hjá 1,1% og 0,7% þáttakenda sem fengu dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð; alvarleg tilvik komu fyrir hjá < 0,2% þáttakenda og var jafnvægi milli tilkynninga í dapagliflozin 10 mg og lyfleysu hópnum (sjá kafla 4.4).

Skapa- og leggangabólga, húfubólga og tengdar sýkingar í kynfærum

Greint var frá skapa- og leggangabólgu, húfubólgu og tengdum sýkingum í kynfærum hjá 5,5% og 0,6% þáttakenda sem fengu dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð. Flestar sýkingarnar voru vægar til miðlungsslæmar og þáttakendur svöruðu hefðbundinni upphafsmeðferð og þær leiddu mjög sjaldan til stöðvun dapagliflozín meðferðar. Þessar sýkingar voru algengari hjá konum (8,4% fyrir dapagliflozin og 1,2% fyrir lyfleysu), og þáttakendur með fyrri sögu voru líklegri til að fá endurtekna sýkingu.

Þvagfærasýkingar

Oftast var grein frá þvagfærasýkingum fyrir dapagliflozin 10 mg samanborið við lyfleysu (4,7% á móti 3,5%, talið í sömu röð, sjá kafla 4.4). Flestar sýkingarnar voru vægar til miðlungsslæmar, og þáttakendur svöruðu hefðbundinni upphafsmeðferð og þær leiddu mjög sjaldan til stöðvun dapagliflozín meðferðar. Þessar sýkingar voru algengari hjá konum, og þáttakendur með fyrri sögu voru líklegri til að fá endurtekna sýkingu.

Kreatínín- aukning

Aukaverkanir í tengslum við aukningu kreatíníns voru dregnar saman í hóp (t.d. minnkuð úthreinsun kreatíníns úr nýrum, skert nýrnastarfsemi, aukið kreatínín í blóði og minnkaður gaukulsúnarhraði). Tilkynnt var um einhverjar þessara aukaverkana hjá 3,2% sjúklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg og 1,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi eða væga skerðingu (grunnigildi eGFR \geq 60 ml/mín./1,73 m²) var tilkynnt um slíkar aukaverkanir hjá 1,3% sjúklinga sem

fengu dapagliflozin 10 mg og 0,80% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Aukaverkanirnar voru algengari hjá sjúklingum með grunnildi eGFR ≥ 30 og < 60 ml/mín./1,73 m² (18,5% dapagliflozin 10 mg á móti 9,3% lyfleysu).

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

Kalkkirtlahormón (PTH)

Lítilsháttar aukning á magni kalkkirtlahormóns í sermi kom fram, og var aukningin meiri hjá sjúklingum með hærri þéttni PTH í upphafi. Mælingar á beinþéttni hjá sjúklingum með venjulega eða vægt skerta nýrnastarfsemi gáfu ekki til kynna minnkaða beinþéttni eftir tveggja ára meðferð.

Illkynja sjúkdómar

Í klínískum rannsóknum var heildarhlutfall þátttakenda með illkynja eða óskilgreind æxli svipað hjá þeim sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini (1,50%) og þeim sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu/samanburðarlyfi (1,50%), ekki komu fram neinar vísbendingar um krabbameinsvaldandi áhrif eða stökkbreytandi áhrif í dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3). Þegar tilfelli æxla í mismunandi líffærum voru tekin saman, var hlutfallsleg áhætta sem tengdist dapagliflozini hærri en 1 fyrir sum æxli (í þvagblöðru, blöðruhálskirtli, brjóstum) og lægri en 1 fyrir önnur (t.d. í blóði og eitlum, eggjastokkum, þvagrás), sem olli ekki aukinni heildaráhættu æxlismyndunar í tengslum við dapagliflozin. Aukin/minnkuð áhætta var ekki tölfræðilega marktæk í neinu líffæranna. Þegar haft er í huga að æxli hafa ekki fundist í forklínískum rannsóknum sem og hversu stutt líður frá því byrjað er að nota lyfið og þar til að æxli greinist, er ólíklegt að um orsakatengsl sé að ræða. Þar sem túlka ber varlega mun á tíðni æxla í brjóstum, þvagblöðru og blöðruhálskirtli verður þetta rannsakað áfram í rannsóknum eftir veitingu markaðsleyfis.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Hjá einstaklingum ≥ 65 ára, var greint frá aukaverkunum tengdum skertri nýrnastarfsemi eða nýrnabilun hjá 7,7% einstaklinga sem fengu dapagliflozin og 3,8% einstaklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4). Algengasta aukaverkunin sem tengdist nýrnastarfsemi var aukið kreatínín í sermi. Yfirleitt voru þetta skammvinn og afturkræf tilvik. Hjá einstaklingum ≥ 65 ára, var greint frá aukaverkunum tengdum vökvaskorti, oftast lágþrýstingi, hjá 1,7% einstaklinga sem fengu dapagliflozin og 0,8% einstaklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, önnur blóðsykurslækkandi lyf, nema insúlín, ATC-flokkur: A10BX09

Verkunarháttur

Dapagliflozin er mjög öflugur (K_i : 0,55 nM), sértækur og afturkræfur hemill SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2).

SGLT2 er tjáð sértækt í nýrum og hefur engin tjáning fundist í meira en 70 öðrum vefjum, þ.m.t. lifur, beinagrindarvöðvum, fituvef, brjóstum, blöðru og heila. SGLT2 er aðalflutningsprótein sem stuðlar að endurupptöku glúkósa úr gauksúlun aftur í blóðrásina. Þó að of hár blóðsykur sé til staðar í sykursýki af tegund 2 heldur endurupptaka síaðs glúkósa áfram. Dapagliflozin hefur góð áhrif á bæði fastandi blóðsykur og blóðsykur eftir máltíð, með því að draga úr endurupptöku glúkósa í nýrum sem leiðir til útskilnaðar glúkósa með þvagi. Þessi útskilnaður glúkósa (verkun sem veldur útskilnaði með þvagi) kemur fram eftir fyrsta skammt og heldur áfram allt 24 klst. bilið sem er á milli skammta og er viðvarandi meðan á meðferð stendur. Magn glúkósa sem hverfur á brott um nýru með þessum verkunarhætti er háð þétni glúkósa í blóði og gauksúlunarhraða (GFR). Dapagliflozin skerðir ekki eðlilega glúkósamyndun í líkamanum sem svörun við blóðsykursfalli. Dapagliflozin verkar óháð insúlínseyti og insúlínáhrifum. Í klínískum rannsóknum á Forxiga hefur komið fram aukið jafnvægi í módeli fyrir mat á beta frumum (HOMA beta-frumur).

Útskilnaður glúkósa með þvagi (glucuresis) örvaður af dapagliflozini tengist hitaeiningatapi og þyngdartapi. Hömlun dapagliflozins á samhliða flutningi á glúkósa og natríum tengist einnig vægri þvagræsandi verkun og skammvinnri natríummigu (natriuresi).

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

Lyfhrif

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

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

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

Klínísk verkun og öryggi

Þrettán tvíblindar, slembaðar klínískar samanburðarrannsóknir, voru gerðar með 6.362 einstaklingum með sykursýki af tegund 2, til að meta verkun og öryggi Forxiga; 4.273 einstaklingar í þessum

rannsóknnum voru meðhöndlaðir með dapagliflozini. Í tólf rannsóknanna var meðferðartímabilið 24 vikur, 8 voru með langtíma framhaldi sem stóð yfir í 24 vikur til 80 vikur (allt að 104 vikna heildarrannsóknartíma), og ein rannsóknanna stóð yfir í 52 vikur með langtíma framlengingum um 52 og 104 vikur (heildarlengd rannsóknar var 208 vikur). Meðaltími frá greiningu sykursýki var 1,4 til 16,9 ár. Fimmtíu og tvö prósent (52%) þátttakenda voru með væga skerðingu á nýrnastarfsemi og 11% miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Fimmtíu og eitt prósent (51%) þátttakenda var karlmenn, 84% voru af hvítum kynstofni, 9% voru af asískum kynstofni, 3% voru af svörtum kynstofni og 4% voru af öðrum kynstofnum. Áttatíu prósent þátttakenda (80%) voru með líkamspýngdarstuðul (BMI) \geq 27. Ennfremur fóru fram tvær 12 vikna samanburðarrannsóknir með lyfleysu hjá sjúklingum með háþrýsting og með sykursýki af tegund 2, sem ófullnægjandi stjórn var á.

Blóðsykursstjórn

Einlyfjameðferð

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

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

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

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

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

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

^cMeðaltal aðlagð að grunnlínu með aðferð minnstu kvaðrata

*p-gildi < 0,0001 miðað við lyfleysu

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

Samsett meðferð

Í 52 vikna jafngildisrannsókn með virkum samanburði (með 52 og 104 vikna framlengingartímabilum) var Forxiga metið sem viðbótarmeðferð við metformin samanborið við súlfónýlúrealyf (glipizíð) sem

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

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

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

^aSíðasta mat sem fór fram

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

^c Meðaltal aðlagð að grunnlínu með aðferð minnstu kvaðrata

^dJafngilt glipizíð + metformin

*p-value < 0,0001

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

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

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

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

¹Metformin ≥ 1500 mg/dag; ²sitagliptin 100 mg/dag

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

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

^cMeðaltal aðlagð að grunnlínu með aðferð minnstu kvaðrata

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

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

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

	Samsett viðbótarmeðferð			
	Súlfónýlúrealyf (glimepiríð ¹)		Súlfónýlúrealyf + Metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Lyfleysa	Dapagliflozin 10 mg	Lyfleysa
N^a	151	145	108	108

HbA1c (%)^b				
Grunnlína (meðaltal)	8,07	8,15	8,08	8,24
Breyting frá grunnlínu ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Mismunur miðað við lyfleysu ^c	-0,68*		-0,69*	
(95% CI)	(-0,86, -0,51)		(-0,89, -0,49)	
Einstaklingar (%) sem náðu:				
HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Aðlagð miðað við grunnlínu	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Líkamsþyngd (kg) (LOCF)^d				
Grunnlína (meðaltal)	80,56	80,94	88,57	90,07
Breyting frá grunnlínu ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Mismunur miðað við lyfleysu ^c	-1,54*		-2,07*(-2,79,	
(95% CI)	(-2,17, -0,92)		-1,35)	

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

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

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

^cMeðaltal aðlagð að grunnlínu með aðferð minnstu kvaðrata

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

^eLRM: Langsniðsgreining með endurteknum mælingum

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

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

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

Einstaklingar með meðalminnkun á dagskömmtum insúlíns um að minnsta kosti 10% (%)	19,7**	11,0
---	--------	------

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

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

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

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

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

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

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

Fastandi plasmaglúkósi

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

Glúkósi eftir máltíð

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

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

Líkamsþyngd

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

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

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

Blóðþrýstingur

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

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

Öryggi með tilliti til hjarta- og æðakerfis

Í klíniska rannsóknarferlinu var gerð allsherjargreining á tilvikum sem tengdust hjarta- og æðakerfi. Í klíniska rannsóknarferlinu voru 34,4% þátttakenda með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm (háþrýstingur undanskilinn) við grunnlínu og 67,9% voru með háþrýsting. Tilvik sem tengdust hjarta- og æðakerfi voru metin af óháðri matsnefnd. Aðalendapunktur var tími fram að fyrsta tilviki sem leiddi til eins af eftirfarandi: dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóms, heilaslags, hjartadreps eða innlagnar á sjúkrahús vegna hvikullar hjartaangar. Fyrstu tilvik komu fyrir í hlutfallinu 1,62% á hvert sjúklingaár hjá þátttakendum sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini og 2,06% á hvert sjúklingaár hjá þátttakendum sem fengu samanburðarmeðferð. Við samanburð dapagliflozins við samanburðarmeðferð var áhættuhlutfall 0,79 (95% öryggisbil [CI]: 0,58, 1,07), sem gefur til kynna að meðferð með Forxiga tengist ekki aukinni áhættu, með tilliti til hjarta- og æðakerfis, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Áhættuhlutfall fyrir dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps og heilaslags var 0,77 (95% CI: 0,54, 1,10).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi (eGFR \geq 30 to < 60 ml/mín./1,73 m²)

Verkun dapagliflozins var einnig metin sérstaklega í sérrannsókn hjá sykursýkissjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (252 einstaklingar með eGFR 45 ml/mín./1,73 m²).

Meðalbreyting frá grunnlínu á HbA1c í 24. viku var -0,44% og -0,33% fyrir dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð.

Sjúklingar með grunnildi HbA1c \geq 9%

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

Börn

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

5.2 Lyfjahlvörð

Frásög

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

Dreifing

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

Línulegt samband

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

Sérstakir sjúklingshópar

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

Hjá einstaklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkar A og B) var meðal C_{max} dapagliflozins allt að 12% herra og meðal AUC dapagliflozins allt að 36% herra, samanborið við sambærilega heilbrigða einstaklinga í viðmiðunarhóp. Þessi munur var ekki talinn hafa klínísku þýðingu. Hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) var meðal C_{max} dapagliflozins 40% herra og meðal AUC dapagliflozins allt að 67% herra en hjá sambærilegum heilbrigðum einstaklingum í viðmiðunarhóp.

Aldraðir sjúklingar (>65 ára)

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

Börn

Lyfjahlvörf hjá börnum hafa ekki verið rannsökuð.

Kyn

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

Kynþáttur

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

Líkamsþyngd

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

Eiturverkanir á æxlun og þroska

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

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

Í aðskilinni rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu, fengu unगाfullar rottur lyfið frá og með 6. degi meðgöngu fram á 21. dag eftir got, og ungar voru óbeint útsettir *in vitro* og meðan þeir voru á spena. (Samhliða var gerð rannsókn á útsetningu dapagliflozins í mjólk og ungum.) Aukin tíðni eða alvarleiki útvíkkana á nýrnaskjöldum kom fram hjá fullorðnum afkvæmum mæðra sem fengu lyfið, þó aðeins við stærsta skammtinn sem var prófaður (í tengslum við útsetning fyrir dapagliflozini hjá mæðrum og ungum var 1.415 falt og 137 falt, talið í sömu röð, það gildi sem sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum). Frekari eiturverkanir á þroska takmörkuðust við skammtaháða lækkun á þyngd unga, og komu einungis fram við skammta ≥ 15 mg/kg/sólarhring (í tengslum við útsetningu hjá ungum sem er ≥ 29 sinnum hærri en það sem sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum). Eiturverkanir hjá móður komu einungis fram við stærsta skammtinn sem var prófaður, og takmörkuðust við skammvinna lækkun líkamsþyngdar og fæðuneyslu við skammtagjöf. Mörk þess að engar aukaverkanir á þroska koma fram (NOAEL), minnsti skammturinn sem var prófaður, eru tengd altækri útsetningu hjá móður sem er um það bil 19 sinnum hærri en sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460i)

Vatnsfrír laktósi

Krospóvídón (E1201)

Kísiltvíoxíð (E551)

Magnesiumsterat (E470b)

Filmuhúð

Pólývínýl alkóhól (E1203)

Títantvíoxíð (E171)

Makrogol 3350

Talkúm (E553b)

Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál-þynnur

Pakkningar með 14, 28 og 98 filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum dagatalsþynnum

Pakkningar með 30x1 og 90x1 filmuhúðaðri töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/12/795/001 14 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/795/002 28 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/795/003 98 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/795/004 30 x 1 (stakskammta) filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/795/005 90 x 1 (stakskammta) filmuhúðaðar töflur

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

12. nóvember 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Forxiga 10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

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

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 50 mg af vatnsfríum laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Forxiga er ætlað fullorðnum, 18 ára og eldri, með sykursýki af tegund 2, til þess að bæta stjórn á blóðsykri sem:

Einlyfjameðferð

Þegar sérstakt mataræði og hreyfing eingöngu hefur ekki nægt til að ná stjórn á blóðsykri hjá sjúklingum sem álitid er að metformin henti ekki vegna óþols.

Samsett viðbótarmeðferð

Ásamt öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum, þ.m.t. insúlíni, þegar þau ásamt sérstöku mataræði og hreyfingu veita ekki nægjanlega stjórn á blóðsykri (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1 varðandi fyrirliggjandi upplýsingar um mismunandi samsetningar).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Einlyfjameðferð og samsett viðbótarmeðferð

Ráðlagður skammtur er 10 mg af dapagliflozini einu sinni á sólarhring í einlyfjameðferð og sem samsett viðbótarmeðferð með öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum, þ.m.t. insúlíni. Þegar dapagliflozin er notað samhliða insúlíni eða lyfjum sem örva insúlínseytingu, eins og súlfónýlúrealyfi, skal íhuga að minnka skammt insúlíns eða lyfs sem örvar insúlínseytingu til að minnka líkur á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Verkun dapagliflozins er háð nýrnastarfsemi, og verkun er minni hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og er líklega engin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er ráðlagt að nota Forxiga hjá sjúklingum með miðlungsmikið til verulega skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með kreatínínúthreinsun [CrCl] < 60 ml/mín. eða áætlaðan gaukulsíunarhraða [eGRF] < 60 ml/mín./1,73 m², sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

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

Aldraðir (≥ 65 ára)

Almennt er ekki þörf á aðlögun skammta á grundvelli aldurs. Taka skal tillit til nýrnastarfsemi og hættu á vökvaskorti (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna takmarkaðrar reynslu af meðferð sjúklinga, 75 ára og eldri, er ekki ráðlagt að hefja meðferð með dapagliflozini.

Börn

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

Lyfjagjöf

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

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Forxiga má ekki nota handa sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða til meðferðar við ketónblóðsýringu.

Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Verkun dapagliflozins er háð nýrnastarfsemi, og verkun er minni hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og er líklega engin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með CrCl < 60 ml/mín. eða eGFR < 60 ml/mín./1,73 m²), komu fram aukaverkanir sem voru hækkun kreatíníns, fosfórs, kalkkirtlahormóns og lágþrýstingur, fram hjá herra hlutfalli þeirra sem fengu dapagliflozin samanborið við lyfleysu. Notkun Forxiga er ekki ráðlögð handa sjúklingum með miðlungsmikið til verulega skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með CrCl < 60 ml/mín. eða eGRF < 60 ml/mín./1,73 m²). Forxiga hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín. eða eGFR < 30 ml/mín./1,73 m²) eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Ráðlagt er að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi samkvæmt eftirfarandi:

- Áður en meðferð með dapagliflozini hefst og að minnsta kosti árlega eftir það (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2)
- Áður en samhliða meðferð með lyfjum, sem geta skert nýrnastarfsemi, hefst og reglulega eftir það
- Ef nýrnastarfsemi nálgast að vera miðlungsmikið skert, að minnsta kosti 2 til 4 sinnum á ári. Ef nýrnastarfsemi skerðist það mikið að $CrCl < 60$ ml/mín. eða $eGFR < 60$ ml/mín./1,73 m², skal stöðva meðferð með dapagliflozini.

Notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi

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

Notkun hjá sjúklingum í hættu á vökvaskorti, lágþrýstingi og/eða blóðsaltaójafnvægi

Vegna verkunar sinnar, eykur dapagliflozin þvagræsingu sem veldur vægri blóðþrýstingslækkun (sjá kafla 5.1), sem getur verið greinilegri hjá sjúklingum með mjög háa blóðsykursþéttni.

Ekki er ráðlagt að nota dapagliflozin hjá sjúklingum sem nota hávirknipvagræsilyf (sjá kafla 4.5) eða eru með vökvaskort, t.d. vegna bráðra veikinda (eins og t.d. sjúkdóma í meltingarvegi).

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

Ef upp koma tilfallandi sjúkdómar hjá sjúklingum sem fá dapagliflozin, sem geta leitt til vökvaskorts, er ráðlagt að hafa náið eftirlit með vökvajafnvægi (t.d. líkamsskoðun, blóðþrýstingsmælingar, blóðpróf þ.m.t. blóðkornaskil) og eftirlit með blóðsöltum. Ráðlagt er að gera tímabundið hlé á dapagliflozin meðferð hjá sjúklingum sem verða fyrir vökvaskorti, þar til vökvajafnvægi hefur náðst (sjá kafla 4.8).

Ketónblóðsýring

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæf tilvik af ketónblóðsýringu af völdum sykursýki, þ.m.t. lífshættuleg tilvik, í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með SGLT2 hemli, dapagliflozin meðtalið. Í þó nokkrum þessara tilvika voru einkenni ódæmigerð, með aðeins í meðallagi mikla hækkun á blóðsykursgildum, eða undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort stærri skammtar af dapagliflozini auka líkur á ketónblóðsýringu.

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

Stöðva skal meðferð með dapagliflozini strax hjá sjúklingum þar sem grunur leikur á ketónblóðsýringu eða þar sem ketónblóðsýring er staðfest.

Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem leggjast inn á sjúkrahús vegna stórra aðgerða eða skyndilegra alvarlegra veikinda. Í báðum tilfellum má hefja meðferð með dapagliflozini aftur þegar ástand sjúklings er orðið stöðugt.

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

Sjúklingar sem geta verið í meiri hættu á að fá ketónblóðsýringu eru meðal annars sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lágt magn C-peptíða, eða mótefnatengda sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults (LADA)) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóma sem leiða til takmörkunar á inntöku fæðu eða verulegrar ofþornunar, sjúklingar þar sem insúlínskammtur hefur verið minnkaður og

sjúklingar með aukna insúlínþörf vegna skyndilegra veikinda, skurðaðgerðar eða misnotkunar áfengis. Nota skal SGLT2 hemla með varúð hjá þessum sjúklingum.

Ekki er ráðlagt að hefja að nýju meðferð með SGLT2 hemli hjá sjúklingum sem fengu ketónblóðsýringu meðan þeir voru á meðferð með SGLT2 hemli, nema að kennsl hafi verið borin á annan skýran áhættuþátt og hann lagfærður.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun dapagliflozins hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki skal nota dapagliflozin til meðferðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum gefa til kynna að ketónblóðsýring sé algeng þegar sjúklingar með sykursýki af tegund 1 fá meðferð með SGLT2 hemlum.

Þvagfærasýkingar

Oftar var greint frá þvagfærasýkingu hjá þeim sem fengu dapagliflozin 10 mg miðað við þá sem fengu lyfleysu, í heildargreiningu sem tók til allt að 24 vikna (sjá kafla 4.8). Nýraskjódubólga (pyelonephritis) var sjaldgæf og kom fram með svipaðri tíðni og hjá þeim sem fengu lyfleysu. Útskilnaður glúkósa með þvagi getur tengst aukinni hættu á þvagfærasýkingu. Þess vegna skal íhuga tímabundið hlé á dapagliflozin meðferð, þegar verið er að meðhöndla nýraskjódubólgu eða þvagraftarsótt (urosepsis).

Aldraðir sjúklingar

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

Hjá þátttakendum ≥ 65 ára komu fram aukaverkanir, sem tengdust skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnabilun, hjá hærra hlutfalli þátttakenda sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini samanborið við lyfleysu. Algengasta nýrnatengda aukaverkunin sem greint var frá var aukið kreatínín í sermi, yfirleitt skammvinn og afturkræf (sjá kafla 4.8).

Aldraðir sjúklingar geta verið í meiru hættu á vökvaskorti og eru líklegri til að vera á meðferð með þvagræsilyfjum. Hjá einstaklingum ≥ 65 ára, var hærra hlutfall sjúklinga sem fengu dapagliflozin með aukaverkanir sem tengdust vökvaskorti (sjá kafla 4.8).

Takmörkuð reynsla er af meðferð sjúklinga 75 ára og eldri. Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með dapagliflozini hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjartabilun

Reynsla af notkun hjá einstaklingum með hjartabilun af NYHA flokki I-II er takmörkuð og engin reynsla er af notkun dapagliflozins í klínískum rannsóknum hjá einstaklingum með hjartabilun af NYHA flokki III-IV.

Notkun hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með pioglitazoni

Þó að orsakasamband milli dapagliflozins og blöðrukrabbameins sé ólíklegt (sjá kafla 4.8 og 5.3), er til að gæta fyllstu varúðar notkun dapagliflozins ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem samhliða eru á meðferð með pioglitazoni. Fyrirliggjandi faraldsfræðileg gögn fyrir pioglitazon gefa til kynna örlítið aukna hættu á blöðrukrabbameini hjá sykursýkisjúklingum sem fá pioglitazon.

Hækkun blóðkornaskila

Hækkun blóðkornaskila kom fram við meðferð með dapagliflozini (sjá kafla 4.8); því skal gæta varúðar hjá sjúklingum með hækkun blóðkornaskil.

Samsetningar sem hafa ekki verið rannsakaðar

Dapagliflozin hefur ekki verið rannsakað í samsetningu með glúkagon-líkum peptíð 1 (GLP-1) hliðstæðum.

Þvagpróf

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

Laktósi

Töflurnar innihalda vatnsfrían laktósa. Sjúklingar með galaktósaþþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamiliverkanir

Þvagræsilyf

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

Insúlín og lyf sem örva insúlínseytingu

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

Lyfjahvarfamilliverkanir

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

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

Áhrif annarra lyfja á dapagliflozin

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

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

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

Áhrif dapagliflozins á önnur lyf

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

Aðrar milliverkanir

Áhrif reykinga, mataræðis, jurtalyfja og áfengis á lyfjahvörf dapagliflozins hafa ekki verið rannsökuð.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

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

Ef þungun er staðfest skal stöðva meðferð með dapagliflozini.

Brjóstgjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Í fyrirfram skilgreindri heildargreiningu á 13 samanburðarrannsóknum með lyfleysu, voru 2.360 einstaklingar meðhöndlaðir með dapagliflozini 10 mg og 2.295 fengu lyfleysu.

Algengasta aukaverkunin var blóðsykursfall, sem var háð bakgrunnsmeðferð í hverri rannsókn fyrir sig. Tíðni minni háttar blóðsykursfalls var svipuð í meðferðarhópunum, þ.m.t. þeim sem fengu lyfleysu, að undanteknum rannsóknum á viðbótarmeðferð með súlfónýlúrealyfjum (SU) og viðbótarmeðferð með insúlíni. Tíðni blóðsykursfalls var hærri hjá þeim sem fengu samsetta meðferð með súlfónýlúrealyfjum og þeim sem fengu viðbótarmeðferð með insúlíni (sjá *Blóðsykursfall* hér fyrir neðan).

Tafla með aukaverkunum

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

Tafla 1. Aukaverkanir í samanburðarrannsóknum^a

Líffærakerfi	Mjög algengar*	Algengar*	Sjaldgæfar**	Mjög sjaldgæfar
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>		Skapa- og leggangabólga, húfubólga (balanitis), og tengdar sýkingar í kynfærum ^{*,b,c} Þvagfærasýking ^{*,b,d}	Sveppasýking ^{**}	
<i>Efnaskipti og næring</i>	Blóðsykursfall (við notkun samhliða súlfónýlúrealyfi eða insúlíni) ^b		Vökvaskortur ^{b,e} Þorsti ^{**}	Ketónblóðsýring af völdum sykursýki ⁱ
<i>Taugakerfi</i>		Sundl		
<i>Meltingarfæri</i>			Hægðatregða ^{**} Munnþurrkur ^{**}	
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>		Bakverkur [*]		
<i>Nýru og þvagfæri</i>		Þvaglátstregða Ofmiga ^{*,f}	Næturmiga ^{**} Skert nýrnastarfsemi ^{**,b}	
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			Kláði í sköpum og leggöngum ^{**} Kláði í kynfærum ^{**}	
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>		Hækkun blóðkornaskila ^g Minnkuð kreatínin-úthreinsun ^b Blóðfíturöskun ^h	Aukning á kreatíníni í blóði ^{**,b} Aukning þvagefnis í blóði ^{**} Þyngdartap ^{**}	

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

^bSjá viðeigandi undirkafla varðandi nánari upplýsingar.

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

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

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

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

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

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

ⁱSjá kafla 4.4

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

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðsykursfall

Tíðni blóðsykursfalls var háð bakgrunnsmeðferð í hverri rannsókn fyrir sig.

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

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

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

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

Vökvaskortur

Tilvik sem tengjast vökvaskorti (þ.m.t. tilkynningar um vökvaskort, blóðmagnsskort eða lágþrýsting) voru tilkynnt hjá 1,1% og 0,7% þáttakenda sem fengu dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð; alvarleg tilvik komu fyrir hjá < 0,2% þáttakenda og var jafnvægi milli tilkynninga í dapagliflozin 10 mg og lyfleysu hópnum (sjá kafla 4.4).

Skapa- og leggangabólga, húfubólga og tengdar sýkingar í kynfærum

Greint var frá skapa- og leggangabólgu, húfubólgu og tengdum sýkingum í kynfærum hjá 5,5% og 0,6% þáttakenda sem fengu dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð. Flestar sýkingarnar voru vægar til miðlungsslæmar og þáttakendur svöruðu hefðbundinni upphafsmeðferð og þær leiddu mjög sjaldan til stöðvun dapagliflozin meðferðar. Þessar sýkingar voru algengari hjá konum (8,4% fyrir dapagliflozin og 1,2% fyrir lyfleysu), og þáttakendur með fyrri sögu voru líklegri til að fá endurtekna sýkingu.

Þvagfærasýkingar

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

Kreatínín- aukning

Aukaverkanir í tengslum við aukningu kreatíníns voru dregnar saman í hóp (t.d. minnkuð úthreinsun kreatíníns úr nýrum, skert nýrnastarfsemi, aukið kreatínín í blóði og minnkaður gaukulsúnarhraði). Tilkynnt var um einhverjar þessara aukaverkana hjá 3,2% sjúklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg og 1,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi eða væga skerðingu (grunngildi eGFR ≥ 60 ml/mín./1,73 m²) var tilkynnt um slíkar aukaverkanir hjá 1,3% sjúklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg og 0,80% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Aukaverkanirnar voru algengari

hjá sjúklingum með grunnildi eGFR ≥ 30 og < 60 ml/mín./1,73 m² (18,5% dapagliflozin 10 mg á móti 9,3% lyfleysu).

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

Kalkkirtlahormón (PTH)

Lítilsháttar aukning á magni kalkkirtlahormóns í sermi kom fram, og var aukningin meiri hjá sjúklingum með hærri þéttni PTH í upphafi. Mælingar á beinþéttni hjá sjúklingum með venjulega eða vægt skerta nýrnastarfsemi gáfu ekki til kynna minnkaða beinþéttni eftir tveggja ára meðferð.

Illkynja sjúkdómar

Í klínískum rannsóknum var heildarhlutfall þátttakenda með illkynja eða óskilgreind æxli svipað hjá þeim sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini (1,50%) og þeim sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu/samanburðarlyfi (1,50%), ekki komu fram neinar vísbendingar um krabbameinsvaldandi áhrif eða stökkbreytandi áhrif í dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3). Þegar tilfelli æxla í mismunandi líffærum voru tekin saman, var hlutfallsleg áhætta sem tengdist dapagliflozini hærri en 1 fyrir sum æxli (í þvagblöðru, blöðruhálskirtli, brjóstum) og lægri en 1 fyrir önnur (t.d. í blóði og eitlum, eggjastokkum, þvagrás), sem olli ekki aukinni heildaráhættu æxlismyndunar í tengslum við dapagliflozin. Aukin/minnkuð áhætta var ekki tölfræðilega marktæk í neinu líffærunum. Þegar haft er í huga að æxli hafa ekki fundist í forklínískum rannsóknum sem og hversu stutt líður frá því byrjað er að nota lyfið og þar til að æxli greinist er ólíklegt að um orsakatengsl sé að ræða. Þar sem túlka ber varlega mun á tíðni æxla í brjóstum, þvagblöðru og blöðruhálskirtli verður þetta rannsakað áfram í rannsóknum eftir veitingu markaðsleyfis.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Hjá einstaklingum ≥ 65 ára, var greint frá aukaverkunum tengdum skertri nýrnastarfsemi eða nýrnabilun hjá 7,7% einstaklinga sem fengu dapagliflozin og 3,8% einstaklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4). Algengasta aukaverkunin sem tengdist nýrnastarfsemi var aukið kreatínín í sermi. Yfirleitt voru þetta skammvinn og afturkræf tilvik. Hjá einstaklingum ≥ 65 ára, var greint frá aukaverkunum tengdum vökvaskorti, oftast lágþrýstingi, hjá 1,7% einstaklinga sem fengu dapagliflozin og 0,8% einstaklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, önnur blóðsykurslækkandi lyf, nema insúlín, ATC-flokkur: A10BX09

Verkunarháttur

Dapagliflozin er mjög öflugur (K_i : 0,55 nM), sértækur og afturkræfur hemill SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2).

SGLT2 er tjáð sértækt í nýrum og hefur engin tjáning fundist í meira en 70 öðrum vefjum, þ.m.t. lifur, beinagrindarvöðvum, fituvef, brjóstum, blöðru og heila. SGLT2 er aðalflutningsprótein sem stuðlar að endurupptöku glúkósa úr gauksúlun aftur í blóðrásina. Þó að of hár blóðsykur sé til staðar í sykursýki af tegund 2 heldur endurupptaka síaðs glúkósa áfram. Dapagliflozin hefur góð áhrif á bæði fastandi blóðsykur og blóðsykur eftir máltíð, með því að draga úr endurupptöku glúkósa í nýrum sem leiðir til útskilnaðar glúkósa með þvagi. Þessi útskilnaður glúkósa (verkun sem veldur útskilnaði með þvagi) kemur fram eftir fyrsta skammt og heldur áfram allt 24 klst. bilið sem er á milli skammta og er viðvarandi meðan á meðferð stendur. Magn glúkósa sem hverfur á brott um nýru með þessum verkunarhætti er háð þétni glúkósa í blóði og gauksúlunarhraða (GFR). Dapagliflozin skerðir ekki eðlilega glúkósamyndun í líkamanum sem svörun við blóðsykursfalli. Dapagliflozin verkar óháð insúlínseyti og insúlínáhrifum. Í klínískum rannsóknum á Forxiga hefur komið fram aukið jafnvægi í módeli fyrir mat á beta frumum (HOMA beta-frumur).

Útskilnaður glúkósa með þvagi (glucuresis) örvaður af dapagliflozini tengist hitaeiningatapi og þyngdartapi. Hömlun dapagliflozins á samhliða flutningi á glúkósa og natríum tengist einnig vægri þvagræsandi verkun og skammvinnri natríummigu (natriuresi).

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

Lyfhrif

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

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

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

Klínísk verkun og öryggi

Þrettán tvíblindar, slembaðar klínískar samanburðarrannsóknir, voru gerðar með 6.362 einstaklingum með sykursýki af tegund 2, til að meta verkun og öryggi Forxiga; 4.273 einstaklingar í þessum rannsóknum voru meðhöndlaðir með dapagliflozini. Í tólf rannsóknanna var meðferðartímabilið 24 vikur, 8 voru með langtíma framhaldi sem stóð yfir í 24 vikur til 80 vikur (allt að 104 vikna

heildarrannsóknartíma), og ein rannsóknanna stóð yfir í 52 vikur með langtíma framlengingum um 52 og 104 vikur (heildarlengd rannsóknar var 208 vikur). Meðaltími frá greiningu sykursýki var 1,4 til 16,9 ár. Fimmtíu og tvö prósent (52%) þátttakenda voru með væga skerðingu á nýrnastarfsemi og 11% miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Fimmtíu og eitt prósent (51%) þátttakenda var karlmenn, 84% voru af hvítum kynstofni, 9% voru af asískum kynstofni, 3% voru af svörtum kynstofni og 4% voru af öðrum kynstofnum. Áttatíu prósent þátttakenda (80%) voru með líkamsþyngdarstuðul (BMI) \geq 27. Ennfremur fóru fram tvær 12 vikna samanburðarrannsóknir með lyfleysu hjá sjúklingum með háþrýsting og með sykursýki af tegund 2, sem ófullnægjandi stjórn var á.

Blóðsykursstjórn

Einlyfjameðferð

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

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

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

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

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

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

^cMeðaltal aðlagð að grunnlínu með aðferð minnstu kvaðrata

* p-gildi < 0,0001 miðað við lyfleysu

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

Samsett meðferð

Í 52 vikna jafngildisrannsókn með virkum samanburði (með 52 og 104 vikna framlengingartímabilum) var Forxiga metið sem viðbótarmeðferð við metformin samanborið við sulfónýlúrealýf (glipizíð) sem viðbótarmeðferð við metformin hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórn (HbA1c > 6,5% og \leq 10%). Niðurstöðurnar sýndu svipaða meðallækkun á HbA1c frá grunnlínu fram að 52. viku

samanborið við glipizíð, sem sýndi jafngildi (tafla 3). Í 104. viku var aðlöguð meðalbreyting HbA1c frá grunnlínu -0,32% hjá þeim sem fengu dapagliflozin og -0,14% hjá þeim sem fengu glipizíð. Í 208. viku var aðlöguð meðalbreyting HbA1c frá grunnlínu -0,10% hjá þeim sem fengu dapagliflozin og -0,20% hjá þeim sem fengu glipizíð. Eftir 52, 104 og 208 vikur, höfðu tilvik blóðsykursfalls, í að minnsta kosti eitt skipti, komið fyrir hjá marktækt lægra hlutfalli (3,5%, 4,3% og 5,0%, talið í sömu röð) einstaklinga í hópnum sem meðhöndlaður var með dapagliflozini, samanborið við glipizíð (40,8%, 47,0% og 50,0%, talið í sömu röð). Hlutfall þeirra sem voru enn í rannsókninni í 104. og 208. viku var 56,2% og 39,7% hjá hópnum sem fékk meðferð með dapagliflozini og 50,0% og 34,6% hjá hópnum sem fékk meðferð með glipizíði.

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

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

^aSíðasta mat sem fór fram

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

^c Meðaltal aðlagð að grunnlínu með aðferð minnstu kvaðrata

^dJafngilt glipizíð + metformin

* p-value < 0,0001

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

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

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

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

¹Metformin ≥ 1500 mg/dag; ²sitagliptin 100 mg/dag

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

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

^cMeðaltal aðlagð að grunnlínu með aðferð minnstu kvaðrata

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

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

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

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

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

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

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

^cMeðaltal aðlagð að grunnlínu með aðferð minnstu kvaðrata

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

^eLRM: Langsniðsgreining með endurteknum mælingum

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fastandi plasmaglúkósi

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

Glúkósi eftir máltíð

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

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

Líkamsþyngd

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

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

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

Blóðþrýstingur

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

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

Öryggi með tilliti til hjarta- og æðakerfis

Í klíniska rannsóknarferlinu var gerð allsherjargreining á tilvikum sem tengdust hjarta- og æðakerfi. Í klíniska rannsóknarferlinu voru 34,4% þátttakenda með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm (háþrýstingur undanskilinn) við grunnlínu og 67,9% voru með háþrýsting. Tilvik sem tengdust hjarta- og æðakerfi voru metin af óháðri matsnefnd. Aðalendapunktur var tími fram að fyrsta tilviki sem leiddi til eins af eftirfarandi: dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóms, heilaslags, hjartadreps eða innlagar á sjúkrahús vegna hvikullar hjartaangar. Fyrstu tilvik komu fyrir í hlutfallinu 1,62% á hvert sjúklingaár hjá þátttakendum sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini og 2,06% á hvert sjúklingaár hjá þátttakendum sem fengu samanburðarmeðferð. Við samanburð dapagliflozins við samanburðarmeðferð var áhættuhlutfall 0,79 (95% öryggisbil [CI]: 0,58, 1,07), sem gefur til kynna að meðferð með Forxiga tengist ekki aukinni áhættu, með tilliti til hjarta- og æðakerfis, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Áhættuhlutfall fyrir dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps og heilaslags var 0,77 (95% CI: 0,54, 1,10).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 30 to < 60 ml/mín./1,73 m²)

Verkun dapagliflozins var einnig metin sérstaklega í sérrannsókn hjá sykursýkissjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (252 einstaklingar með eGFR 45 ml/mín./1,73 m²).

Meðalbreyting frá grunnlínu á HbA1c í 24. viku var -0,44% og -0,33% fyrir dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð.

Sjúklingar með grunnildi HbA1c $\geq 9\%$

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

Börn

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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

Dreifing

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

Línulegt samband

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

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

Hjá einstaklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkar A og B) var meðal C_{\max} dapagliflozins allt að 12% hærra og meðal AUC dapagliflozins allt að 36% hærra, samanborið við sambærilega heilbrigða einstaklinga í viðmiðunarhópi. Þessi munur var ekki talinn hafa klíniska þýðingu. Hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) var meðal C_{\max} dapagliflozins 40% hærra og meðal AUC dapagliflozins allt að 67% hærra en hjá sambærilegum heilbrigðum einstaklingum í viðmiðunarhópi.

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

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

Börn

Lyfjahvörf hjá börnum hafa ekki verið rannsökuð.

Kyn

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

Kynþáttur

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

Líkamsþyngd

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni, krabbameinsvaldandi áhrifum og frjósemi. Dapagliflozin olli ekki myndun æxla, hvorki hjá

músam né rottum, í þeim skammtastærðum sem voru prófaðar, í tveggja ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

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

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

Í aðskilinni rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu, fengu ungafullar rottur lyfið frá og með 6. degi meðgöngu fram á 21. dag eftir got, og ungar voru óbeint útsettir *in vitro* og meðan þeir voru á spena. (Samhliða var gerð rannsókn á útsetningu dapagliflozins í mjólk og ungum.) Aukin tíðni eða alvarleiki útvíkkana á nýrnaskjöldum kom fram hjá fullorðnum afkvæmum mæðra sem fengu lyfið, þó aðeins við stærsta skammtinn sem var prófaður (í tengslum við útsetningu fyrir dapagliflozini hjá mæðrum og ungum var 1.415 falt og 137 falt, talið í sömu röð, það gildi sem sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum). Frekari eiturverkanir á þroska takmörkuðust við skammtaháða lækun á þyngd unga, og komu einungis fram við skammta ≥ 15 mg/kg/sólarhring (í tengslum við útsetningu hjá ungum sem er ≥ 29 sinnum hærri en það sem sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum). Eiturverkanir hjá móður komu einungis fram við stærsta skammtinn sem var prófaður, og takmörkuðust við skammvinna lækun líkamsþyngdar og fæðuneyslu við skammtagjöf. Mörk þess að engar aukaverkanir á þroska koma fram (NOAEL), minnsti skammturinn sem var prófaður, eru tengd altækri útsetningu hjá móður sem er um það bil 19 sinnum hærri en sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460i)

Vatnsfrír laktósi

Krospóvíðón (E1201)

Kísiltvíoxíð (E551)

Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð

Pólývínýl alkóhól (E1203)

Títantvíoxíð (E171)

Makrogol 3350

Talkúm (E553b)

Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál-þynnur

Pakkningar með 14, 28 og 98 filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum dagatalsþynnum

Pakkningar með 30x1 og 90x1 filmuhúðaðri töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/795/006 14 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/795/007 28 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/795/008 98 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/795/009 30 x 1 (stakskammta) filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/795/010 90 x 1 (stakskammta) filmuhúðaðar töflur

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

12. nóvember 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Þýskaland

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

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

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

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

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA 5 mg

1. HEITI LYFS

Forxiga 5 mg filmuhúðaðar töflur
dapagliflozin

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

forxiga 5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA 10 mg

1. HEITI LYFS

Forxiga 10 mg filmuhúðaðar töflur
dapagliflozin

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

forxiga 10 mg

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

1. HEITI LYFS

Forxiga 5 mg töflur
dapagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

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

1. HEITI LYFS

Forxiga 10 mg töflur
dapagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

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

1. HEITI LYFS

Forxiga 5 mg töflur
dapagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur Þriðjudagur Miðvikudagur Fimmtudagur Föstudagur Laugardagur Sunnudagur

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

1. HEITI LYFS

Forxiga 10 mg töflur
dapagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur Þriðjudagur Miðvikudagur Fimmtudagur Föstudagur Laugardagur Sunnudagur

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Forxiga 5 mg filmuhúðaðar töflur
Forxiga 10 mg filmuhúðaðar töflur
dapagliflozin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Forxiga og við hverju það er notað

Forxiga inniheldur virka efnið dapagliflozin. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast sykursýkilyf til inntöku.

- Þetta eru lyf við sykursýki sem tekin eru inn um munn.
- Þau verka með því að lækka magn sykurs (glúkósa) í blóði.

Forxiga er notað við sykursýki af tegund 2 hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára og eldri). Sykursýki af tegund 2 er sú tegund sykursýki sem kemur yfirleitt fram á fullorðinsaldri. Ef þú ert með sykursýki af tegund 2, framleiðir brisið ekki nóg af insúlíni eða líkaminn getur ekki notað almennilega það insúlín sem hann framleiðir. Þetta veldur miklu magni af sykri í blóði. Forxiga fjarlægir umframsykur úr líkamanum í þvagi.

- Forxiga er notað ef ekki er hægt að hafa stjórn á sykursýkinni með öðrum sykursýkilyfjum, mataræði og hreyfingu.
- Læknirinn getur beðið þig um að taka Forxiga eingöngu ef þú þolir ekki metformín eða með öðrum lyfjum við sykursýki. Þetta getur verið annað sykursýkilyf til inntöku og/eða insúlín gefið með inndælingu.

Mikilvægt er að fylgja áfram þeim ráðleggingum varðandi mataræði og hreyfingu sem þú hefur fengið hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

2. Áður en byrjað er að nota Forxiga

Ekki má nota Forxiga:

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum, áður en Forxiga er notað, og meðan á meðferð stendur:

- ef þú ert með sykursýki af tegund 1 - sú tegund sykursýki sem yfirleitt kemur fram á unga aldri þegar líkaminn framleiðir ekki insúlín.
- ef fram koma hratt þyngdartap, ógleði eða uppköst, sviðverkur, mikill þorsti, hröð og djúp öndun, ringlun, óvanaleg syfja eða þreyta, sæt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragði í munn, eða breytt lykt af þvagi eða svita, hafðu strax samband við lækni eða næsta sjúkrahús. Þessi einkenni geta verið merki um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki – kvilli sem getur komið fram við sykursýki vegna aukins magns ketóna í þvagi eða blóði, sem kemur fram í rannsóknum. Hætta á að ketónblóðsýring komi fram getur aukist við langvarandi föstu, mikla áfengisneyslu, ofþornun, ef insúlínskammtar eru minnkaðir skyndilega eða ef insúlínþörf eykst vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda.
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm – lækningin gæti beðið þig um að taka annað lyf.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm – lækningin gæti látið þig byrja á lægri skammti.
- ef þú hefur áður fengið alvarlegan hjartasjúkdóm eða ef þú hefur fengið heilaslag.
- ef þú notar blóðþrýstingsslækkandi lyf og ert með sögu um lágan blóðþrýsting. Frekari upplýsingar má finna hér fyrir neðan í **Notkun annarra lyfja samhliða Forxiga**.
- ef þú ert með mjög mikinn sykurlæki í blóði sem getur valdið vökvaskorti (mikið vökvatap). Hugsanleg einkenni vökvaskorts eru talin upp fremst í kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“.
- Segðu læknum frá því, áður en þú tekur Forxiga, ef þú ert með eitthvert þessara einkenna.
- ef þú ert með eða færð ógleði, uppköst eða hita eða ef þú getur ekki borðað eða drukkið. Þetta getur valdið vökvaskorti. Lækningin gæti beðið þig um að hætta að taka Forxiga þangað til þér batnar, til að koma í veg fyrir vökvaskort.
- ef þú færð oft þvagfærasýkingar.
- ef þú ert 75 ára eða eldri, skaltu ekki að hefja notkun Forxiga.
- ef þú tekur annað lyf við sykursýki sem inniheldur pioglitazon, skaltu ekki hefja meðferð með Forxiga.
- ef þú ert með aukinn fjölda rauðra blóðkorna, kemur fram í rannsóknum.

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

Nýrnastarfsemi

Rannsaka skal nýrnastarfsemi, áður en þú byrjar að taka lyfið inn og meðan þú tekur lyfið.

Glúkósi í þvagi

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

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Forxiga

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

Segðu lækningu sérstaklega frá því:

- ef þú tekur lyf sem losar vatn úr líkamanum (þvagræsilyf). Lækningin gæti beðið þig um að hætta að taka Forxiga. Hugsanleg einkenni of mikils vökvataps eru talin upp fremst í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“.
- ef þú tekur önnur lyf sem draga úr blóðsykursmagni, eins og insúlín eða „súlfónýlúrealyf“. Lækningin gæti minnkað skammta þessara lyfja, til að koma í veg fyrir að blóðsykursmagn verði of lágt (blóðsykursfall).

Meðganga og brjóstgjöf

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

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

Akstur og notkun véla

Forxiga hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Notkun lyfsins með öðrum lyfjum sem kallast súlfónýlúrealýf eða insúlíni getur valdið of lágum blóðsykri (blóðsykursfalli), sem getur valdið einkennum eins og skjálfta, svitamyndun og breytingum á sjón, og geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ekki aka eða nota verkfæri eða vélar ef þig sundlar meðan þú tekur Forxiga.

Forxiga inniheldur laktósa

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

3. Hvernig nota á Forxiga

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

Hve mikið á að taka

- Ráðlagður skammtur er ein 10 mg tafla á sólarhring.
- Ef þú ert með lifrarsjúkdóm er hugsanlegt að lækinn láti þig byrja á 5 mg skammti.
- Lækinn mun ávísar þeirri skammtastærð sem hentar þér.

Taka lyfsins

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

Lækinn gæti ávísar Forxiga ásamt öðrum lyfjum sem lækka blóðsykur. Þetta geta verið lyf til inntöku eða insúlín gefið með inndælingu. Mundu eftir að taka þau lyf eins og lækinn hefur mælt fyrir um. Þetta hjálpar til við að ná sem bestum heilsufarslegum árangri.

Mataræði og hreyfing

Til að hafa stjórn á sykursýkinni þarftu áfram að fylgja réttu mataræði og stunda hreyfingu, jafnvel þótt þú takir þetta lyf. Því er mikilvægt að þú fylgir áfram þeim ráðleggingum varðandi mataræði og hreyfingu sem þú hefur fengið hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi. Sérstaklega, ef þú fylgir sérstöku mataræði fyrir sykursjúka sem stuðlar að þyngdarstjórnun, skaltu fylgja því áfram meðan þú tekur Forxiga.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

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

Ef gleymist að taka Forxiga

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

- Ef 12 klst. eða meira eru þangað til taka á næsta skammt, skaltu taka skammt af Forxiga um leið og þú manst eftir því. Síðan skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma.

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

Ef hætt er að nota Forxiga

Ekki hættu að taka Forxiga án þess að ráðfæra þig við lækinn fyrst. Blóðsykurinn gæti hækkað ef þú tekur ekki lyfið.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

- Of mikið vökvatap (vökvaskortur), sjaldgæf aukaverkun.

Þetta eru einkenni vökvaskorts:

- mikill munnþurrkur eða klísturstilfinning í munni, mikill þorsti
- mikil syfja eða þreyta
- lítil eða engin þvaglát
- hraður hjartsláttur.

- Þvagfærasýking, algeng aukaverkun.

Þetta eru einkenni alvarlegrar þvagfærasýkingar:

- hiti og/eða kuldahrollur
- sviðatilfinning við þvaglát
- verkur í baki eða síðu.

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

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

- ketónblóðsýring, mjög sjaldgæf aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

Þetta eru einkenni ketónblóðsýringar (sjá einnig kafla 2 Varnaðarorð og varúðarreglur):

- aukið magn ketóna í þvagi eða blóði
- hratt þyngdartap
- ógleði eða uppköst
- kviðverkur
- mikill þorsti
- hröð og djúp öndun
- ringlun
- óvenjuleg syfja eða þreyta
- sæt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragði í munni eða breytt lykt af þvagi eða svita.

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

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

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lágt blóðsykursmagn (blóðsykursfall) – þegar lyfið er tekið með súlfónýlúrealýfi eða insúlíni
- Þetta eru einkenni lágs blóðsykurs:
- skjálfti, svitamyndun, mikill kvíði, hraður hjartsláttur
 - hungurtilfinning, höfuðverkur, sjónbreytingar
 - skapbreytingar eða ringl.

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

Aðrar aukaverkanir við töku Forxiga:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- kynfærasýking (þruska) í lim eða leggöngum (meðal einkenna eru erting, kláði, óvenjuleg útferð eða ólykt)
- bakverkur
- meiri eða tíðari þvaglát en venjulega
- breytingar á magni kólesteróls eða fitu í blóði (kemur fram í rannsóknum)
- breytingar á fjölda rauðra blóðkorna (kemur fram í rannsóknum)
- sundl

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

- þorsti
- hægðatregða
- þvaglát að nóttu til
- munnþurrkur
- þyngdartap
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsókna (t.d. á kreatíníni eða þvagsýru)
- skert nýrnastarfsemi

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Forxiga

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni eða öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Forxiga inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dapagliflozin.
Hver Forxiga 5 mg filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur dapagliflozin propanediól einhýdrat sem jafngildir 5 mg af dapagliflozini.
Hver Forxiga 10 mg filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur dapagliflozín própanedíól einhýdrat sem jafngildir 10 mg af dapagliflozín.
• Önnur innihaldsefni eru:
 - töflukjarni: örkristallaður sellulósi (E460i), vatnsfrír laktósi (mjólkursykur) (sjá kafla 2 „Forxiga inniheldur laktósa“), krosþóvídón (E1201), kísiltvíoxíð (E551), magnesíumsterat (E470b).
 - filmuhúð: pólývínýl alkóhól (E1203), títantvíoxíð (E171), makrogól 3350, talkúm (E553b), gult járnóxíð (E172).

Lýsing á útliti Forxiga og pakkningastærðir

- Forxiga 5 mg filmuhúðaðar töflur eru gular og kringlóttar og 0,7 cm í þvermál. Þær eru með „5“ á annarri hliðinni og „1427“ á hinni.
- Forxiga 10 mg filmuhúðaðar töflur eru gular og demantslaga um það bil 1,1 x 0,8 cm horn í horn. Þær eru með „10“ á annarri hliðinni og „1428“ á hinni.

Forxiga 5 mg töflur og Forxiga 10 mg töflur eru í álþynnupakkningum með 14, 28 eða 98 filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum dagatalsþynnum og 30x1 eða 90x1 filmuhúðaðri töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Þýskaland

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) 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

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

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