

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Forxiga 5 mg filmdrasjerte tabletter
Forxiga 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Forxiga 5 mg filmdrasjerte tabletter

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

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver 5 mg tablett inneholder 25 mg vannfri laktose.

Forxiga 10 mg filmdrasjerte tabletter

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

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver 10 mg tablett inneholder 50 mg vannfri laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

Forxiga 5 mg filmdrasjerte tabletter

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

Forxiga 10 mg filmdrasjerte tabletter

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forxiga er indisert til voksne (≥ 18 år) med diabetes mellitus type 2 for å bedre glykemisk kontroll som:

Monoterapi

Hos pasienter hvor diett og fysisk aktivitet alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og hvor metformin er uhensiktsmessig på grunn av intoleranse.

Kombinert tilleggsbehandling

I kombinasjon med andre glukosereduserende legemidler inkludert insulin når disse sammen med diett og fysisk aktivitet ikke gir adekvat glykemisk kontroll (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data om forskjellige kombinasjoner).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Monoterapi og kombinert tilleggsbehandling

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av dapagliflozin avhenger av nyrefunksjonen, og effekten er redusert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og sannsynligvis fraværende hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Forxiga er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (pasienter med kreatininclearance [CrCl] < 60 ml/min eller estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

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

Eldre (≥ 65 år)

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

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Forxiga skal ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Effekten av dapagliflozin avhenger av nyrefunksjonen, og effekten er redusert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og sannsynligvis fraværende hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon (pasienter med CrCl < 60 ml/min eller eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) opplevde en høyere andel av personene behandlet med dapagliflozin bivirkninger som økt kreatinin, fosfor, paratyreoideahormon (PTH) og hypotensjon sammenlignet med placebo. Forxiga er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (pasienter med CrCl < 60 ml/min eller eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Forxiga har ikke blitt undersøkt ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min eller

eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) eller hos pasienter med terminal nyresvikt (ESRD).

Overvåking av nyrefunksjon er anbefalt som følger:

- Før oppstart med dapagliflozin og deretter minst én gang årlig (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Før oppstart med samtidig administrerte legemidler som kan redusere nyrefunksjonen og deretter periodisk.
- Ved nyrefunksjon som nærmer seg moderat nedsatt nyrefunksjon minst 2 til 4 ganger årlig. Dersom nyrefunksjonen faller under CrCl < 60 ml/min eller eGFR < 60 ml/min/1,73 m², skal dapagliflozinbehandling stoppes.

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

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

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

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

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

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

Diabetisk ketoacidose

Sjeldne tilfeller av diabetisk ketoacidose (DKA), inkludert livstruende tilfeller, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmere, inkludert dapagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk, med kun moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det er ikke kjent om høyere doser av dapagliflozin gir økt sannsynlighet for DKA.

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

Behandling med dapagliflozin skal abrytes umiddelbart hos pasienter med mistenkt eller diagnostisert DKA.

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

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

Pasienter som kan ha økt risiko for DKA inkluderer pasienter med en lav betacellefunksjonsreserve (f.eks. pasienter med diabetes type 2 med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset

matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov på grunn av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Reoppstart av behandling med SGLT2-hemmer hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer er ikke anbefalt, med mindre en annen tydelig utløsende faktor er påvist og løst.

Sikkerhet og effekt av dapagliflozin hos pasienter med diabetes type 1 er ikke fastslått, og dapagliflozin skal ikke brukes til behandling av pasienter med diabetes type 1. Begrensede data fra kliniske studier antyder at DKA forekommer med frekvensen vanlig hos pasienter med diabetes type 1 som behandles med SGLT2-hemmere.

Infeksjoner i urinveiene

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

Eldre (≥ 65 år)

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

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

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

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

Hjertesvikt

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

Bruk hos pasienter som behandles med pioglitazon

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

Økt hematokrit

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

Amputasjoner av nedre ekstremitet

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

Kombinasjoner som ikke er undersøkt

Dapagliflozin har ikke blitt undersøkt i kombinasjon med glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analoger.

Laboratorievurdering av urin

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

Laktose

Tablettene inneholder vannfri laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp laktasemangel), eller glukose-galaktose-malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Diuretika

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

Insulin og insulinstimulerende legemidler

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

Farmakokinetiske interaksjoner

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

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

Effekt av andre legemidler på dapagliflozin

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

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

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

Effekt av dapagliflozin på andre legemidler

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

Andre interaksjoner

Effektene av røyking, diett, naturmidler og alkoholbruk på farmakokinetikken for dapagliflozin er ikke blitt undersøkt.

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

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

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført med voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Når graviditet oppdages, bør behandling med dapagliflozin avbrytes.

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

Tabell over bivirkninger

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

Tabell 1. Bivirkninger i placebokontrollerte studier^a

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige [*]	Mindre vanlige ^{**}	Sjeldne
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Vulvovaginit, balanitt og relaterte genitale infeksjoner ^{*b,c} Infeksjoner i urinveiene ^{*b,d}	Soppinfeksjon ^{**}	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Hypoglykemi (når brukt med SU eller insulin) ^b		Volumdepleksjon ^{b,c} Tørste ^{**}	Diabetisk ketoacidose ⁱ
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		Svimmelhet		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>			Forstoppelse ^{**} Munntørhet ^{**}	
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		Ryggsmerter [*]		
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Dysuri ^{*,f} Polyuri ^{*,f}	Nokturi ^{**} Nedsatt nyrefunksjon ^{**b}	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>			Vulvovaginal kløe ^{**} Genital kløe ^{**}	
<i>Undersøkelser</i>		Økt hematokritverdi ^g Nedsatt renal kreatininclearance ^b Dyslipidemi ^h	Forhøyet kreatininnivå i blodet ^{**b} Forhøyet ureanivå i blodet ^{**} Redusert vekt ^{**}	

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

^bSe tilsvarende underpunkt nedenfor for ytterligere informasjon.

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

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

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

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

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

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

ⁱSe pkt. 4.4

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

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypoglykemi

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

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

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

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

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

Volumdepleksjon

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

Vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner

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

Infeksjoner i urinveiene

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

Økt kreatinin

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

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

Paratyreoideahormon (PTH)

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

Ondartede svulster

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

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling. Andre blodglukosesenkende legemidler, ekskl. insulin, ATC-kode: A10BX09

Virkningsmekanisme

Dapagliflozin er en svært potent (K_i : 0,55 nM), selektiv og reversibel hemmer av natriumglukosekotransportør 2 (SGLT2).

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

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Det ble utført tretten randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte kliniske studier med 6362 personer med diabetes type 2 for å evaluere effekt og sikkerhet av Forxiga. 4273 personer i disse studiene ble behandlet med dapagliflozin. Tolv studier hadde en behandlingsperiode på 24 uker, 8 med forlengelsesfaser på 24 til 80 uker (opptil en total studievarighet på 104 uker), og én studie hadde en varighet på 52 uker med forlengelsesfaser på 52 uker og 104 uker (total studievarighet på 208 uker). Den gjennomsnittlige tiden pasientene hadde hatt diabetes, var fra 1,4 til 16,9 år. Femtito prosent (52 %) hadde lett nedsatt nyrefunksjon, og 11 % hadde moderat nedsatt nyrefunksjon. Femtinen prosent (51 %) av personene var menn, 84 % var hvite, 9 % var asiater, 3 % var svarte og 4 % var av annen

etnisitet. Åtti prosent (80 %) av personene hadde en kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 27 . I tillegg ble det utført to 12-ukers, placebokontrollerte studier hos pasienter med type 2 diabetes og hypertensjon som ikke var tilstrekkelig kontrollert.

Glykemisk kontroll

Monoterapi

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

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

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

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

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

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

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for basislinjeverdier

*p-verdi < 0,0001 kontra placebo

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

Kombinasjonsbehandling

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

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

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

^aLOCF: Siste observasjon videreført

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

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for basislinjeverdien

^dNon-inferior for glipizid + metformin

* p-verdi < 0,0001

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

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

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

	Tilleggskombinasjon			
	Metformin ¹		DPP-4 hemmer (sitagliptin ²) ± Metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N ^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Basislinjen (gjennomsnitt)	7,92	8,11	7,90	7,97
Endring fra basislinjen	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	

	Tilleggs-kombinasjon			
	Metformin ¹		DPP-4 hemmer (sitagliptin ²) ± Metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
Personer (%) oppnådde: HbA1c < 7 %				
Justert for basislinjen	40,6**	25,9		
Kroppsvekt (kg)				
Basislinjen(gjen- omsnitt)	86,28	87,74	91,02	89,23
Endring fra basislinjen	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-1,97* (-2,63, -1.31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

¹Metformin ≥ 1500 mg/dag,

²sitagliptin 100 mg/dag

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

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

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for basislinjeverdien

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

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

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

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

¹glimepirid 4 mg/dag;

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

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

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

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for basislinjeverdien

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

^eLRM: Longitudinal repeated measures-analyse

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

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

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin	Placebo + insulin
	± orale glukosesenkende legemidler ²	± orale glukosesenkende legemidler ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	8,58	8,46
Endring fra basislinjen	-0,90	-0,30
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Kroppsvekt (kg)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	94,63	94,21
Endring fra basislinjen	-1,67	0,02
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Gjennomsnittlig daglig insulindose (IU)¹		

Basislinjen (gjennomsnitt)	77,96	73,96
Endring fra basislinjen	-1,16	5,08
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Personer med reduksjon i gjennomsnittlig daglig insulindose på minst 10 % (%)	19,7**	11,0

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

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

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

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

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

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

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

Fastende plasmaglukose

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

Postprandial glukose

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

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

Kroppsvekt

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

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

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

Blodtrykk

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

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

Kardiovaskulær sikkerhet

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR \geq 30 til < 60 ml/min / 1,73 m²)

Effekten av dapagliflozin ble også evaluert separat i en dedikert studie av diabetikere med moderat nedsatt nyrefunksjon (252 personer med gjennomsnittlig eGFR 45 ml/min / 1,73 m²). Den gjennomsnittlige endringen av HbA1c fra basislinjen til 24 uker var -0,44 % og -0,33 % for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo.

Pasienter med basislinje HbA1c > 9 %

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

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Administrasjon med et måltid med høyt fettinnhold reduserte C_{maks} for dapagliflozin med opptil 50 % og forlenget T_{maks} med ca. 1 time, men endret ikke AUC sammenlignet med fastende tilstand. Disse

endringene anses ikke som klinisk relevante. Forxiga kan derfor tas sammen med eller uten mat.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Linearitet

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Eldre (≥ 65 år)

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

Pediatrik populasjon

De farmakokinetiske egenskapene i den pediatrike populasjonen er ikke undersøkt.

Kjønn

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

Rase

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

Kroppsvekt

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

MikrokrySTALLinsk cellulose (E460i)
Vannfri laktose
Krysspovidon (E1202)
Silisiumdioksid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum (E553b)
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Alu/alu-blisterpakning

Pakningsstørrelser på 14, 28 og 98 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte kalenderblisterpakninger
Pakningsstørrelser på 30 x 1 og 90 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte blisterpakninger med enhetsdoser

Alle pakningsstørrelser vil ikke nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Forxiga 5 mg filmdrasjerte tabletter

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

Forxiga 10 mg filmdrasjerte tabletter

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

12. november 2012

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

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

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG 5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Forxiga 5 mg filmdrasjerte tabletter
dapagliflozin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

forxiga 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG 10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Forxiga 10 mg filmdrasjerte tabletter
dapagliflozin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 10 mg dapagliflozin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

forxiga 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

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

PERFORERTE BLISTERPAKNINGER MED ENHETSDOSE 5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Forxiga 5 mg tablett
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

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

PERFORERTE BLISTERPAKNINGER MED ENHETSDOSE 10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Forxiga 10 mg tabletter
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

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

IKKE-PERFORERTE KALENDERBLISTERPAKNINGER 5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Forxiga 5 mg tablett
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

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

IKKE-PERFORERTE KALENDERBLISTERPAKNINGER 10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Forxiga 10 mg tabletter
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Forxiga 5 mg filmdrasjerte tabletter Forxiga 10 mg filmdrasjerte tabletter dapagliflozin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Forxiga er, og hva det brukes mot

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

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

Forxiga brukes mot en type diabetes som kalles ”diabetes mellitus type 2” hos voksne pasienter (18 år og eldre). ”Diabetes mellitus type 2” er den typen diabetes som vanligvis starter når du er eldre. Dersom du har type 2 diabetes, produserer ikke bukspyttkjertelen nok insulin eller kroppen din er ikke i stand til å bruke insulinet den produserer, på en riktig måte. Dette medfører et høyt blodsukkernivå. Forxiga virker ved å fjerne overskuddssukker fra kroppen via urinen.

- Forxiga brukes hvis diabetesen din ikke kan kontrolleres med andre legemidler mot diabetes, diett og fysisk aktivitet.
- Legen kan be deg ta Forxiga alene hvis du ikke tolererer metformin, eller sammen med andre legemidler for å behandle diabetes. Dette kan være et annet legemiddel som tas gjennom munnen, og/eller det kan være insulin som gis gjennom injeksjon.

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

2. Hva du må vite før du bruker Forxiga

Bruk ikke Forxiga:

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet og under behandling:

- dersom du har diabetes type 1 – den typen som vanligvis starter når du er ung – og kroppen din ikke produserer noe insulin.
- dersom du opplever raskt vekttap, kvalme eller oppkast, magesmerter, overdreven tørste, rask og dyp pust, forvirring, uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue), søtlig lukt fra pusten, en søt eller metallisk smak i munnen eller en unormal lukt fra urinen eller svetten din, må du umiddelbart kontakte lege eller nærmeste sykehus. Disse symptomene kan være tegn på diabetisk ketoacidose – en tilstand du kan få ved diabetes på grunn av forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet ditt, noe som påvises i tester. Risikoen for å utvikle diabetisk ketoacidose kan være forhøyet ved langvarig faste, høyt alkoholforbruk, dehydrering, brå reduksjon i insulin dosen eller økt insulinbehov på grunn av større operasjoner eller alvorlig sykdom.
- dersom du har et nyreproblem – legen vil kanskje foreskrive et annet legemiddel.
- dersom du har et leverproblem – legen din vil starte opp med å gi deg en lavere dose.
- dersom du tidligere har hatt alvorlig hjertesykdom eller slag.
- dersom du tar blodtrykkreduserende legemidler (antihypertensiva) og tidligere har hatt lavt blodtrykk (hypotensjon). Mer informasjon finner du nedenfor under **Andre legemidler og Forxiga**.
- dersom du har svært høyt nivå av glukose i blodet ditt som kan gjøre deg dehydrert (du mister for mye kroppsvæske). Mulige tegn på dehydrering er listet opp øverst i pkt. 4, Mulige bivirkninger. Informer legen din før du begynner å ta Forxiga dersom du har noen av disse tegnene.
- dersom du har eller utvikler kvalme, oppkast eller feber, eller dersom du ikke er i stand til å spise eller drikke. Disse tilstandene kan medføre dehydrering. Legen din kan fortelle deg at du må stoppe å ta Forxiga inntil du blir bra igjen for å unngå dehydrering.
- dersom du ofte får infeksjoner i urinveiene.
- dersom du er 75 år eller eldre, skal du ikke begynne å ta Forxiga.
- dersom du tar et annet legemiddel som inneholder ”pioglitazon” mot diabetes, skal du ikke begynne å ta Forxiga.
- dersom du har en økning i antall røde blodceller i blodet, påvises i blodtester.

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

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

Nyrefunksjonen

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

Uringlukose

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Forxiga

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

Rådfør deg spesielt med lege:

- dersom du tar et vandrivende legemiddel (et diuretikum). Legen vil kanskje be deg om å slutte å ta Forxiga. Mulige tegn på at du mister for mye kroppsvæske, er listet opp øverst i pkt. 4, Mulige bivirkninger.
- dersom du bruker andre legemidler som senker mengden sukker i blodet, som insulin eller et

sulfonylurea-legemiddel. Legen vil kanskje redusere doseringen av de andre legemidlene for å hindre at du får for lavt blodsukkernivå (hypoglykemi).

Graviditet og amming

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

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

Kjøring og bruk av maskiner

Forxiga har ingen eller neglisjerbar effekt på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Dersom du tar dette legemidlet sammen med andre legemidler som kalles sulfonylurea-derivater, eller med insulin, kan det medføre for lavt blodsukkernivå (hypoglykemi) som kan gi symptomer som skjelvinger, svette og synsforandringer. Dette kan ha en effekt på din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Ikke kjør eller bruk noen former for verktøy eller maskiner dersom du føler deg svimmel når du tar Forxiga.

Forxiga inneholder laktose

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

3. Hvordan du bruker Forxiga

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

Anbefalt dose

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

Hvordan du tar dette legemidlet

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

Legen din vil kanskje foreskrive Forxiga sammen med andre legemidler for å senke mengden sukker i blodet ditt. Dette kan være legemidler som tas gjennom munnen, eller insulin som gis gjennom injeksjon. Husk å ta disse andre legemidlene som legen din har foreskrevet. Det vil gi de beste resultatene for helsen din.

Diett og fysisk aktivitet

For å kontrollere diabetesen din må du fortsette å passe på din diett og trene, også når du tar dette legemidlet. Så det er viktig at du fortsetter å følge rådene om diett og fysisk aktivitet fra legen, apoteket eller sykepleieren. Særlig viktig er det at du fortsetter med en eventuell vektkontrollerende diett for diabetikere mens du bruker Forxiga.

Dersom du tar for mye av Forxiga

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

Dersom du har glemt å ta Forxiga

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

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

Dersom du avbryter behandling med Forxiga

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

- mister for mye kroppsvæske (dehydrering), er mindre vanlig

Dette er tegn på dehydrering:

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

- infeksjon i urinveiene, er vanlig

Dette er tegn på alvorlig infeksjon i urinveiene:

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

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

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

- diabetisk ketoacidose, sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

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

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

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

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

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

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

Dette er tegnene på lavt blodsukker:

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

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

Andre bivirkninger ved bruk av Forxiga:

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 brukere)

- underlivsinfeksjon (trøske) i penis eller vagina (symptomer kan inkludere irritasjon, kløe, uvanlig utflod eller lukt)
- rygg smerter
- større urinmengde eller hyppigere urinering enn vanlig
- endringer i kolesterol- eller fettmengden i blodet (vist i tester)
- endringer i mengden av røde blodceller i blodet ditt (vist i tester)
- svimmelhet

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 brukere)

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Forxiga

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen eller kartongen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av Forxiga

- Virkestoffet er dapagliflozin.
- Hver Forxiga 5 mg filmdrasjert tablett inneholder dapagliflozin-propandiol-monohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin.
- Hver Forxiga 10 mg filmdrasjert tablett inneholder dapagliflozin-propandiol-monohydrat

tilsvarende 10 mg dapagliflozin.

- Andre innholdsstoffer er:
 - tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose (E460i), vannfri laktose (se pkt. 2, Forxiga inneholder laktose), krysspovidon (E1202), silisiumdioksid (E551), magnesiumstearat (E470b).
 - filmdrasjering: polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), makrogol 3350, talkum (E553b), gult jernoksid (E172).

Hvordan Forxiga ser ut og innholdet i pakningen

- Forxiga 5 mg filmdrasjerte tabletter er gule og runde med diameter 0,7 cm. De har “5” på den ene siden og “1427” på den andre siden.
- Forxiga 10 mg filmdrasjerte tabletter er gule og diamantformede og er ca. 1,1 x 0,8 cm diagonalt. De har “10” på den ene siden og “1428” på den andre siden.

Forxiga 5 mg tabletter og Forxiga 10 mg tabletter er tilgjengelige i blisterpakninger av aluminium i pakningsstørrelser på 14, 28 eller 98 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte kalenderblisterpakninger og 30 x 1 eller 90 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte blisterpakninger med enhetsdoser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i Norge.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Vedlegg IV
Vitenskapelige konklusjoner

Vitenskapelige konklusjoner

Natrium-glukose co-transportør 2 (SGLT2)-hemmere brukes sammen med kosthold og trening hos pasienter med type 2 diabetes, enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler mot diabetes.

I mars 2016 ble EMA informert av innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) av canagliflozin om en ca. 2 ganger økning i amputasjoner av underekstremitet hos canagliflozin-behandlede personer, sammenlignet med placebo i den MAH-sponsede pågående vaskulære (CV) hendelsesstudien CANVAS. I tillegg viste en analyse av den pågående nyrestudien CANVAS-R, som har en lignende befolkning som CANVAS, en numerisk ubalanse med hensyn til amputasjonshendelser.

Videre, til informasjonen mottatt av EMA, den uavhengige komiteen for dataovervåking (Independent Data Monitoring Committee - IDMC) for studiene CANVAS og CANVAS-R, som har tilgang til alle ikke-blindstudiers CV-resultater og sikkerhetsdata, anbefalte at studien skulle fortsette, at tiltak for å redusere den potensielle risikoen burde tas og at deltakerne skulle bli informert tilstrekkelig om denne risikoen.

EU-kommisjonen (EC) innledet en prosedyre i henhold til artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 den 15 april 2016; PRAC ble bedt om å vurdere virkningen på nytte-risiko-forholdet av legemidler som inneholder canagliflozin, vurdere om dette er et klasseproblem og til å utstede en anbefaling innen 31. mars 2017 om de relevante markedsføringstillatelsene bør opprettholdes, endres eller suspenderes og om midlertidige tiltak er nødvendige for å sikre trygg og effektiv bruk av disse legemidlene.

En direkte kommunikasjon med helsepersonell (Direct Healthcare Professional Communication - DHPC) ble sendt den 2. mai 2016, for å informere helsepersonell om at en to ganger høyere forekomst av amputering av underekstremitet (primært av tå) hadde blitt observert i en klinisk studie med canagliflozin. I tillegg ble behovet for å informere pasientene om viktigheten av rutineforebyggende fotpleie uthevet. Kommunikasjonen ba også helsepersonell om å vurdere stans i behandlingen hos pasienter som utvikler foregående amputasjonshendelser.

PRAC vurderte videre at en klasse-effekt ikke kunne utelukkes da alle SGLT2-hemmere har samme virkningsmekanisme, den potensielle mekanismen som fører til økt amputasjonsrisiko ikke er kjent, og da en underliggende årsak som er spesifikk for legemidler som bare inneholder canagliflozin, for tiden ikke kan identifiseres. Følgelig anmodet EF den 6. juli 2016 om å utvide den nåværende fremgangsmåten til å omfatte alle godkjente produkter i klassen SGLT2-hemmere.

Generell oppsummering av den vitenskapelige evalueringen utført av PRAC

Etter å ha vurdert alle tilgjengelige data, var PRAC av den oppfatning at den økende informasjonen om amputasjon i studien CANVAS og CANVAS-R bekrefter at canagliflozin medfører en økt risiko for amputasjon; det er usannsynlig at forskjellen i risiko for amputasjon i forhold til canagliflozin, sammenlignet med placebo, er et tilfeldig funn. PRAC vurderte også at data om hendelser med amputasjon fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring av dapagliflozin og legemidler som inneholder empagliflozin, enten ikke er tilgjengelige i samme grad som for legemidler som inneholder canagliflozin, eller at datainnsamlingen var begrenset.

PRAC var også av den oppfatning at det for tiden ikke er mulig å identifisere en underliggende årsak til de observerte ubalansene i risiko for amputasjon som spesielt kan tilskrives legemidler som inneholder canagliflozin og ikke til de andre produktene i klassen. Alle stoffene i klassen har samme virkningsmekanisme og det finnes ingen bekreftet underliggende mekanisme som er spesifikk for canagliflozin. Virkningsmekanismen som ville gi forståelse om hvilke pasienter som er i faresonen, er derfor fremdeles uklar.

PRAC bemerket at økt risiko for amputasjon så langt bare er blitt tydelig med canagliflozin; men en omfattende vaskulær endepunktstudie (DECLARE) pågår fremdeles for dapagliflozin, og hendelser med amputasjon er ikke blitt systematisk fanget opp innenfor den ferdige, omfattende vaskulære

endepunktstudien med empagliflozin (EMPA-REG). Derfor er det for tiden ikke mulig å fastslå om den økte risikoen for amputasjon er en klasse-effekt eller ei.

Etter å ha vurdert alle de innsendte data, konkluderte derfor PRAC med at nytte-risiko-forholdet mellom de oppførte produktene fortsatt er positiv, men mente at endringer i produktinformasjonen er berettiget, med ytterligere informasjon om risiko for amputasjon av underekstremitet for alle godkjente SGLT2-hemmere, i tillegg til ytterligere aktiviteter med farmakologisk overvåking som skal reflekteres i RMP. CANVAS og CANVAS-R studiene samt CREDENCE og DECLARE-studiene er planlagt ferdige i henholdsvis 2017 og 2020. Den endelige analysen av disse studiene, etter blind-opphøving, vil gi ytterligere informasjon om nytte/risiko av SGLT2-hemmere, spesielt om risiko for amputasjon av underekstremitet.

Begrunnelse for PRACs anbefaling

Ut fra følgende betraktninger:

- PRAC vurderte fremgangsmåten i henhold til artikkel 20 i forordningen (EF) nr. 726/2004 for produktene som er oppført i vedlegg A;
- PRAC gikk gjennom alle dataene innsendt av innehaverne av markedsføringstillatelsen i forhold til risikoen for amputasjon av underekstremitet hos pasienter som er blitt behandlet med natrium-glukose co-transportør 2 (SGLT2)-hemmere for type 2 diabetes mellitus;
- PRAC vurderte at de tilgjengelige dataene om amputasjon i studiene CANVAS og CANVAS-R bekrefter at behandlingen med canagliflozin kan bidra til en økt risiko for amputasjon av underekstremitet, hovedsakelig av tå;
- PRAC var også av den oppfatning at en virkningsmekanisme som vil gi forståelse for hvilke pasienter som er i faresonen, fremdeles er uklar;
- PRAC mente at det for tiden ikke er mulig å identifisere en underliggende årsak til de observerte ubalansene i risiko for amputasjon som spesielt kan tilskrives legemidler som inneholder canagliflozin, og ikke til de andre produktene i klassen;
- PRAC bemerket at data om hendelser med amputasjon fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring av dapagliflozin og legemidler som inneholder empagliflozin, enten ikke er tilgjengelige i samme grad som for legemidler som inneholder canagliflozin, eller at datainnsamlingen av disse hendelsene var begrenset;
- PRAC vurderte derfor at risikoen kan utgjøre en mulig klasseeffekt;
- Da ingen spesifikke risikofaktorer kunne identifiseres bortsett fra en generell risiko for amputasjon som kunne bidra til hendelsene, anbefalte PRAC at pasientene bør informeres om rutine-forebyggende fotpleie og opprettholdelse av tilstrekkelig hydrering som et generelt råd for å forebygge amputasjon;
- PRAC var derfor av den oppfatning at risikoen for amputasjon av underekstremitet må inkluderes i produktinformasjonen for alle produkter som er oppført i vedlegg A, med en uthevet advarsel til helsepersonell og pasienter om betydningen av rutine-forebyggende fotpleie. Advarselen for canagliflozin inkluderer også informasjon om at for pasienter som utvikler foregående amputasjonshendelser, kan det vurderes å avslutte behandlingen. For canagliflozin er amputasjon av underekstremitet (hovedsaklig av tå) også inkludert som en bivirkning i preparatomtalen;
- PRAC vurderte også at ytterligere informasjon om amputasjonshendelser bør samles gjennom hensiktsmessige saksrapportskjemaer (CRF) for kliniske studier, bruk av felles MedDRA termlister (PT) for amputasjonsforestående hendelser, samt hensiktsmessige meta-analyser av

store studier, inkludert vaskulære endepunktstudier. All RMP må oppdateres tilsvarende via en hensiktsmessig endring som skal sendes senest én måned før EU-kommisjonens avgjørelse;

Som en konsekvens konkluderte PRAC med at nytte-risiko-forholdet av produkter som inneholder SGLT2-hemmeren som er identifisert i vedlegg A, fortsatt er fordelaktig, med forbehold om at de avtalte endringene på produktinformasjonen og de ekstra aktivitetene med farmakologisk overvåking reflekteres i RMP.

PRAC anbefalte derfor at endringen i vilkårene for markedsføringstillatelsen for de ovennevnte produktene nevnt i vedlegg A, der de relevante delene av preparatomtalen og pakningsvedlegget er fastsatt i vedlegg III i PRACs anbefalinger, var berettiget.

CHMPs vurdering

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling, sier CHMP seg enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Samlet konklusjon

CHMP beslutter følgelig at nytte-risiko-forholdet for Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy fortsatt er fordelaktig, forutsatt at de ovennevnte endringene i produktinformasjonen gjennomføres.

CHMP anbefaler derfor endring i vilkårene for markedsføringstillatelse for Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy.