

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter
Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter

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

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 5 mg tablett innehåller 25 mg vattenfri laktos.

Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter

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

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 10 mg tablett innehåller 50 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter

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

Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Forxiga är avsett för vuxna från 18 år med diabetes mellitus typ 2 för att förbättra glykemisk kontroll som:

Monoterapi

När behandling med enbart kost och motion inte ger tillräcklig glykemisk kontroll hos patienter för vilka behandling med metformin inte anses lämplig på grund av intolerans.

Tilläggsbehandling

I kombination med andra glukossänkande läkemedel, inklusive insulin, när dessa tillsammans med kost och motion, inte ger tillräcklig glykemisk kontroll (tillgängliga data rörande olika kombinationer finns i avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Monoterapi och tilläggsbehandling

Rekommenderad dos är 10 mg dapagliflozin en gång dagligen för monoterapi och som tilläggsbehandling till andra glukossänkande läkemedel inklusive insulin. När dapagliflozin används i kombination med insulin eller en insulinsekretagog, såsom sulfonureid, kan en lägre dos av insulin eller insulinsekretagog övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Effekten av dapagliflozin är beroende av njurfunktionen och effekten är reducerad hos patienter som har måttligt nedsatt njurfunktion och saknas sannolikt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Forxiga rekommenderas inte för patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion, patienter med kreatininclearance [CrCl] < 60 ml/min eller beräknad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

Ingen dosjustering är indicerad hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre (≥ 65 år)

I allmänhet rekommenderas ingen dosjustering baserat på ålder. Hänsyn bör tas till njurfunktion och risk för volymförlust (se avsnitt 4.4 och 5.2). På grund av begränsad terapeutisk erfarenhet från patienter i åldern 75 år och äldre, rekommenderas inte att behandling med dapagliflozin påbörjas.

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänna

Forxiga ska inte användas till patienter med diabetes mellitus typ 1 eller för behandling av diabetisk ketoacidosis.

Användning till patienter med nedsatt njurfunktion

Effekten av dapagliflozin är beroende av njurfunktionen och effekten är reducerad hos patienter som har måttligt nedsatt njurfunktion och saknas sannolikt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (patienter med CrCl < 60 ml/min eller eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) fick en större andel av de patienter som behandlats med dapagliflozin biverkningar i form av ökning av kreatinin, fosfor, parathormon (PTH) och hypotoni, jämfört med placebo. Forxiga rekommenderas inte för användning hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (patienter med CrCl < 60 ml/min eller eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Forxiga har inte studerats vid svårt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min eller eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) eller vid terminal njursjukdom (ESRD).

Övervakning av njurfunktion rekommenderas enligt följande:

- innan behandling med dapagliflozin påbörjas och därefter minst en gång om året (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2)
- innan behandling med samtidiga läkemedel påbörjas vilka kan reducera njurfunktionen och därefter regelbundet
- vid njurfunktion som närmar sig måttligt nedsatt njurfunktion, minst 2 till 4 gånger per år. Om njurfunktionen sjunker under $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ eller $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bör behandlingen med dapagliflozin avbrytas.

Användning till patienter med nedsatt leverfunktion

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

Användning till patienter med risk för volymförlust, hypotoni och/eller elektrolytobalans

På grund av sin verkningsmekanism ger dapagliflozin ökad diures associerat med en måttlig sänkning av blodtrycket (se avsnitt 5.1), som kan vara mer uttalad hos patienter med mycket höga glukoskoncentrationer i blodet.

Dapagliflozin rekommenderas inte för användning till patienter som får loopdiuretika (se avsnitt 4.5) eller som har volymförlust (t.ex. på grund av akut sjukdom såsom gastrointestinal sjukdom).

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

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

Diabetesketoacidosis

Sällsynta fall av diabetesketoacidosis (DKA), inklusive livshotande fall, har rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion hos patienter som behandlas med SGLT2-hämmare, inklusive dapagliflozin. Vissa fall var atypiska med endast måttligt förhöjda blodglukosvärden, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det är inte känt om DKA uppträder med större sannolikhet vid högre doser av dapagliflozin.

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

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

Behandlingen ska avbrytas för patienter som är inlagda på sjukhus för större kirurgiska ingrepp eller akuta allvarliga medicinska tillstånd. I båda fallen kan behandlingen med dapagliflozin starta på nytt när patientens tillstånd har stabiliserats.

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

Patienter som kan ha förhöjd risk för DKA är bland annat patienter med låg betacellsfunktionsreserv (t.ex. patienter med typ 2-diabetes och låg C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos vuxna

(LADA) eller patienter med pankreatit i anamnesen), patienter med tillstånd som leder till begränsat födointag eller svår dehydrering, patienter för vilka insulindoserna är reducerade samt patienter med ökat insulinbehov på grund av akut medicinsk sjukdom, kirurgi eller alkoholmissbruk. SGLT2-hämmare ska användas med försiktighet för dessa patienter.

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

Säkerhet och verkan för dapagliflozin hos patienter med typ 1-diabetes har inte fastställts och dapagliflozin bör inte användas för behandling av patienter med typ 1-diabetes. Begränsade data från kliniska prövningar tyder på att DKA är vanligt förekommande hos patienter med typ 1-diabetes som behandlas med SGLT2-hämmare.

Urinvägsinfektioner

Urinvägsinfektioner rapporterades oftare för dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo i en poolad analys i upp till 24 veckor (se avsnitt 4.8). Pyelonefrit var mindre vanligt och förekom i en frekvens liknande den hos kontroller. Utsöndring av glukos i urinen kan vara associerat med en ökad risk för urinvägsinfektion. Därför ska ett tillfälligt avbrott av dapagliflozin övervägas vid behandling av pyelonefrit eller urosepsis.

Äldre (≥ 65 år)

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

Bland försöksdeltagare i åldern ≥ 65 år hade en större andel av försöksdeltagarna som behandlades med dapagliflozin biverkningar som var relaterade till nedsatt njurfunktion eller njursvikt jämfört med placebo. De vanligast rapporterade biverkningarna relaterade till njurfunktionen var förhöjda nivåer av serumkreatinin, av vilka majoriteten var övergående och reversibla (se avsnitt 4.8).

Äldre patienter kan ha högre risk för volymförlust och det är mer sannolikt att de behandlas med diuretika. Hos patienter ≥ 65 år fick en högre andel patienter som behandlades med dapagliflozin biverkningar som var relaterade till volymförlust (se avsnitt 4.8).

Terapeutisk erfarenhet från patienter i åldern 75 år och äldre är begränsad. Påbörjande av behandling med dapagliflozin i denna population rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hjärtsvikt

Erfarenhet från NYHA klass I-II är begränsad och erfarenhet saknas från kliniska studier med dapagliflozin i NYHA klass III-IV.

Användning hos patienter som behandlas med pioglitazon

Även om ett orsakssamband mellan dapagliflozin och blåscancer är osannolikt (se avsnitt 4.8 och 5.3), rekommenderas, av säkerhetsskäl, inte användning av dapagliflozin hos patienter som samtidigt behandlas med pioglitazon. Tillgängliga epidemiologiska data för pioglitazon tyder på en liten ökad risk för blåscancer hos diabetespatienter som behandlas med pioglitazon.

Förhöjd hematokrit

Förhöjd hematokrit observerades med dapagliflozinbehandling (se avsnitt 4.8); därför är försiktighet motiverad hos patienter som redan har förhöjd hematokrit.

Amputationer av nedre extremitet

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

klasseffekt. Liksom för alla diabetespatienter är det viktigt att ge patienten råd om regelbunden förebyggande fotvård.

Kombinationer som inte studerats

Dapagliflozin har inte studerats i kombination med glukagonlik peptid 1 (GLP-1)-analoger.

Laboratorieanalyser av urin

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

Laktos

Tabletterna innehåller vattenfri laktos. Patienter med något av de sällsynta ärftliga tillstånden galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

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

Insulin och insulinsekretagoger

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

Farmakokinetiska interaktioner

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

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

Effekten av andra läkemedel på dapagliflozin

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

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

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

Effekten av dapagliflozin på andra läkemedel

I interaktionsstudier som utförts på friska försöksdeltagare, där huvudsakligen engångsdoser använts, förändrade inte dapagliflozin farmakokinetiken hos metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (ett P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, ett CYP2C9-substrat), eller de antikoagulatoriska effekterna av warfarin enligt mätning av INR.

Kombinationen av en engångsdos av dapagliflozin 20 mg och simvastatin (ett CYP3A4-substrat) resulterade i en 19-procentig ökning av AUC för simvastatin och en 31-procentig ökning av AUC för simvastatinsyra. Ökningen av exponeringen för simvastatin och simvastatinsyra anses inte vara kliniskt relevant.

Övriga interaktioner

Effekten av rökning, kost, naturläkemedel och alkoholkonsumtion på farmakokinetiken för dapagliflozin har inte studerats.

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

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

När graviditet upptäcks ska behandling med dapagliflozin avbrytas.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en förspecificerad poolad analys av 13 placebokontrollerade studier behandlades 2 360 försöksdeltagare med dapagliflozin 10 mg och 2 295 försöksdeltagare med placebo.

Den vanligaste rapporterade biverkningen var hypoglykemi, som berodde på vilken typ av bakgrundsterapi som användes i varje studie. Frekvensen av mindre hypoglykemiska händelser var likartad mellan behandlingsgrupperna, inklusive placebo, med undantag för studier med tillägsbehandling med sulfonureid (SU) och insulin. Kombinationsbehandlingar med tillägg av sulfonureid och insulin hade högre frekvens av hypoglykemi (se *Hypoglykemi* nedan).

Tabell över biverkningar

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

Tabell 1. Biverkningar i placebo-kontrollerade studier^a

Organsystem-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga*	Mindre vanliga**	Sällsynta
<i>Infektioner och infestationer</i>		Vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner ^{*b,c} Urinvägsinfektion ^{*,b,d}	Svampinfektion ^{**}	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hypoglykemi (vid användning tillsammans med SU eller insulin) ^b		Volymförlust ^{b,c} Törst ^{**}	Diabetesketoacidosis ^l
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Yrsel		
<i>Magtarmkanalen</i>			Förstoppning ^{**} Muntorrhet ^{**}	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Ryggsmärta [*]		
<i>Njurar och urinvägar</i>		Dysuri ^{*,f} Polyuri ^{*,f}	Nokturi ^{**} Nedsatt njurfunktion ^{**b}	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Vulvovaginal klåda ^{**} Genital klåda ^{**}	
<i>Undersökningar</i>		Förhöjt hematokrit ^g Sänkt renal kreatininclearance ^b Dyslipidemi ^h	Förhöjt blodkreatinin ^{**b} Förhöjd blodurea ^{**} Viktminskning ^{**}	

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

^bSe respektive underavsnitt nedan för ytterligare information.

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

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

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

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

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

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

-1,0 %; triglycerider -2,7 % respektive -0,7 %.

ⁱSe avsnitt 4.4

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypoglykemi

Frekvensen av hypoglykemi var beroende av vilken bakgrundsbehandling som användes i respektive studie.

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

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

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

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

Volymförlust

Reaktioner relaterade till volymförlust (inklusive rapporter om dehydrering, hypovolemi eller hypotoni) rapporterades hos 1,1 % och 0,7 % av försöksdeltagarna som fått dapagliflozin 10 mg respektive placebo; allvarliga reaktioner inträffade hos $< 0,2$ % av försöksdeltagarna jämnt fördelade mellan dapagliflozin 10 mg och placebo (se avsnitt 4.4).

Vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner

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

Urinvägsinfektioner

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

Förhöjt kreatininvärde

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

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

Parathormon (PTH)

Små ökningarna av PTH-nivåer i serum observerades, och ökningarna var större hos försöksdeltagare med högre PTH-koncentrationer vid baslinjen. Mätningar av bentäthet hos patienter med normal eller lindrigt nedsatt njurfunktion indikerade inte någon förlust av benvävnad under en behandlingsperiod på två år.

Maligniteter

Under kliniska prövningar var den totala andelen patienter med maligna eller ospecificerade tumörer likartad hos dem som behandlades med dapagliflozin (1,50 %) och placebo/komparator (1,50 %) och det fanns inga tecken på karcinogenicitet eller mutagenicitet i djurdata (se avsnitt 5.3). Med hänsyn till de fall av tumörer som förekom i olika organsystem, var den relativa risken associerad med dapagliflozin över 1 för vissa tumörer (blåsa, prostata, bröst) och under 1 för andra (t.ex. blod och lymfsystem, ovarium, njurar), vilket inte resulterar i någon totalt ökad tumörrisk associerad med dapagliflozin. Den ökade/minskade risken var inte statistiskt signifikant i något av organsystemen. Med tanke på avsaknaden av tumörfynd i icke-kliniska studier samt den korta latensen mellan första läkemedelsexponering och tumördiagnos anses ett orsakssamband osannolikt. Eftersom den numeriska obalansen hos bröst-, blås- och prostatatumörer måste beaktas med försiktighet, kommer den att undersökas ytterligare i studier efter godkännandet.

Speciella populationer

Äldre (≥ 65 år)

Hos försöksdeltagare i åldern ≥ 65 år rapporterades biverkningar som var relaterade till nedsatt njurfunktion eller njursvikt hos 7,7 % av de försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin och 3,8 % av de försöksdeltagare som behandlades med placebo (se avsnitt 4.4). Den vanligaste rapporterade biverkningen som var relaterad till njurfunktion var ökat serumkreatinin. Majoriteten av dessa biverkningar var övergående och reversibla. Hos försöksdeltagare i åldern ≥ 65 år rapporterades biverkningar i form av volymförlust, oftast rapporterad som hypotoni, hos 1,7 % och 0,8 % av de försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin respektive placebo (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Dapagliflozin visade ingen toxicitet på friska försöksdeltagare vid orala engångsdoser på upp till 500 mg (50 gånger maximal rekommenderad human dos). Dessa försöksdeltagare hade detekterbart glukos i urinen under en dosrelaterad tidsperiod (minst 5 dagar för dosen på 500 mg), utan några rapporter om dehydrering, hypotoni eller rubbningar i elektrolytbalansen, och utan någon kliniskt betydelsefull påverkan på QTc-intervallet. Incidensen av hypoglykemi liknade den för placebo. I kliniska studier där doser en gång dagligen på upp till 100 mg (10 gånger maximal rekommenderad

human dos) administrerades under två veckor till friska försöksdeltagare och försöksdeltagare med typ 2-diabetes var incidensen av hypoglykemi något högre än för placebo och var inte dosrelaterad. Frekvensen av biverkningar inklusive dehydrering och hypotoni var liknande den vid placebo, och det fanns inga kliniskt betydelsefulla dosrelaterade förändringar av laboratorieparametrar, inklusive serumelektrolyter och biomarkörer för njurfunktion.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, Övriga blodglukossänkande läkemedel, exklusive insuliner, ATC-kod: A10BX09

Verkningsmekanism

Dapagliflozin är en potent (K_i : 0,55 nM), selektiv och reversibel hämmare av natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2).

SGLT2 uttrycks selektivt i njuren utan att något uttryck detekterats i fler än 70 andra vävnader, däribland lever, skelettmuskel, fettvävnad, bröst, urinblåsa och hjärna. SGLT2 är den viktigaste transportören ansvarig för återabsorption av glukos från den glomerulära filtrationen tillbaka till blodet. Trots förekomsten av hyperglykemi vid typ 2-diabetes fortsätter återabsorptionen av filtrerad glukos. Dapagliflozin förbättrar plasmaglukosnivåerna både vid fasta och postprandiellt genom att minska återabsorptionen av glukos i njurarna, vilket leder till utsöndring av glukos via urinen. Denna glukosutsöndring (glukuretisk effekt) observeras efter den första dosen, fortsätter under det 24 timmar långa doseringsintervallet och bibehålls under behandlingens varaktighet. Mängden glukos som avlägsnas via njuren genom den här mekanismen är beroende av blodglukoskoncentrationen och GFR. Dapagliflozin minskar inte den normala endogena glukosproduktionen som respons på hypoglykemi. Dapagliflozin verkar oberoende av insulinsekretion och insulineffekt. I kliniska studier med Forxiga har en förbättring vid bedömning med homeostasmodellen av betacellsfunktion (HOMA-betacell) observerats.

Utsöndring av glukos via urinen (glukosuri) inducerad av dapagliflozin är associerad med kaloriförlust och viktminskning. Hämning av glukos- och natrium-kotransport av dapagliflozin är också associerat med lindrig diures och övergående natriures.

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Tretton dubbelblinda, randomiserade, kontrollerade kliniska prövningar utfördes med 6 362 försöksdeltagare med typ 2-diabetes för att utvärdera effekten och säkerheten hos Forxiga; 4 273 försöksdeltagare i dessa studier behandlades med dapagliflozin. Tolv studier hade en behandlingsperiod som varade i 24 veckor, 8 med långsiktiga förlängningar från 24 till 80 veckor (upp till en total studielängd på 104 veckor), och en studie varade i 52 veckor med långtidsförlängningar på 52 och 104 veckor (en total studielängd på 208 veckor). Den genomsnittliga varaktigheten för diabetes låg mellan 1,4 och 16,9 år. Femtiotvå procent (52 %) hade lindrigt nedsatt njurfunktion och 11 % hade måttligt nedsatt njurfunktion. Femtioen procent (51 %) av försöksdeltagarna var män, 84 % var vita, 9 % var asiater, 3 % var svarta och 4 % tillhörde andra etniska grupper. Åttio procent (80 %) av försöksdeltagarna hade ett BMI (body mass index) på ≥ 27 . Vidare genomfördes två placebokontrollerade studier som varade i 12 veckor på patienter med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes och hypertoni.

Glykemisk kontroll

Monoterapi

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

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

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

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

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

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

^cMinstakvadratmedelvärde justerat för utgångsvärde

*p-värde < 0,0001 jämfört med placebo

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

Kombinationsbehandling

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

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

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

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

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

^cMinstakvadratmedelvärde justerat för utgångsvärde

^dEkvivalent med glipizid + metformin

*p-värde < 0,0001

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

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

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

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

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

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

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

^cMinstakvadratmedelvärde justerat för utgångsvärde

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

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

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

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

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

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

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

^cMinstakvadratmedelvärde justerat för utgångsvärde

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

^eLRM: Analys av longitudinellt upprepade mätningar

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

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

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

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

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

^cMinstakvadratmedelvärde justerat för utgångsvärde och närvaro av oralt glukossänkande läkemedel

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

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

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

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

Plasmaglukos vid fasta

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

Postprandiellt glukos

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

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

Kroppsvikt

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

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

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

Blodtryck

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

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

Kardiovaskulär säkerhet

En metaanalys av kardiovaskulära händelser i det kliniska programmet utfördes. I det kliniska programmet hade 34,4 % av försöksdeltagarna anamnes på kardiovaskulär sjukdom (exklusive hypertoni) vid studiestart och 67,9 % hade hypertoni. Kardiovaskulära episoder bedömdes av en oberoende bedömningskommitté. Den primära slutpunkten var tiden till den första händelsen av något av följande utfall: kardiovaskulär död, stroke, myokardiell infarkt (MI) eller hospitalisering för instabil angina. Primära episoder inträffade med en frekvens på 1,62 % per patientår hos försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin och 2,06 % per patientår hos komparatorbehandlade försöksdeltagare. Riskkvoten vid jämförelse av dapagliflozin med komparatorn var 0,79 (95 % konfidensintervall [KI]: 0,58, 1,07). Behandling med Forxiga är inte associerat med en ökning av kardiovaskulär risk hos patienter med diabetes mellitus typ 2. Kardiovaskulär död, MI och stroke observerades med en riskkvot på 0,77 (95 % KI: 0,54; 1,10).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR ≥ 30 till < 60 ml/min/1,73 m²)

Effekten av dapagliflozin bedömdes även separat i en studie av patienter med typ 2-diabetes och måttligt nedsatt njurfunktion (252 försöksdeltagare med genomsnittligt eGFR 45 ml/min/1,73 m²).

Den genomsnittliga förändringen från utgångsvärdet av HbA1c vid 24 veckor var -0,44 % och -0,33 % för dapagliflozin 10 mg respektive placebo.

Patienter med utgångsvärde för HbA1c ≥ 9 %

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Linjäritet

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Vid steady state (20 mg dapagliflozin en gång dagligen i 7 dagar) hade försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 och lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (enligt bestämning av

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre (≥ 65 år)

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

Pediatrisk population

Farmakokinetiken hos den pediatrika populationen har inte studerats.

Kön

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

Etnicitet

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

Kroppsvikt

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

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

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

I en separat studie av pre- och postnatal utveckling doserades modersråttor från den 6:e gestationsdagen till den 21:a postnatala dagen, och ungarna exponerades indirekt *in utero* och under digivningen. (En satellitstudie genomfördes för att bedöma exponeringen för dapagliflozin i

mjök och av ungarna.) Ökad incidens eller svårighetsgrad av njurbäckendilatation observerades hos vuxen avkomma från behandlade mödrar, men bara vid den högsta testade dosen (associerad exponering för dapagliflozin av moder och ungar var 1 415 respektive 137 gånger högre än värdena hos människa vid maximal rekommenderad human dos). Ytterligare utvecklingstoxicitet var begränsad till dosrelaterad minskning av ungaras kroppsvikt och observerades endast vid doser ≥ 15 mg/kg/dag (associerat med en exponering av ungarna som är ≥ 29 gånger högre än värdena hos människa vid maximal rekommenderad human dos). Evidens för toxicitet hos modern uppvisades endast vid den högsta testade dosen, och begränsades till en övergående minskning av kroppsvikt och matkonsumtion vid dosen. Nivån för ingen observerad biverkning (NOAEL) för utvecklingstoxicitet, den lägsta testade dosen, är associerad med en maternell systemisk exponeringsmultipel som är cirka 19 gånger högre än värdet hos människa vid maximal rekommenderad human dos.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460i)

Vattenfri laktos

Krospovidon (E1202)

Kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar krävs för detta läkemedel.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/Alu-blister

Förpackningsstorlekar om 14, 28 och 98 filmdragerade tabletter i icke perforerade kalenderblister

Förpackningsstorlekar om 30x1 och 90x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter

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

Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

12 november 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

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

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

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

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

Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter
dapagliflozin

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30x1 filmdragerade tabletter
90x1 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

forxiga 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG 10 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter
dapagliflozin

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30x1 filmdragerade tabletter
90x1 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

forxiga 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERADE ENDOSBLISTER 5 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 5 mg tabletter
dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERADE ENDOSBLISTER 10 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 10 mg tabletter
dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ICKE PERFORERADE KALENDERBLISTER 5 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 5 mg tabletter
dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag Tisdag Onsdag Torsdag Fredag Lördag Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ICKE PERFORERADE KALENDERBLISTER 10 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 10 mg tabletter
dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag Tisdag Onsdag Torsdag Fredag Lördag Söndag

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter dapagliflozin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Forxiga är och vad det används för

Forxiga innehåller den aktiva substansen dapagliflozin. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas ”oral antidiabetika”.

- Det är läkemedel som tas genom munnen mot diabetes.
- De verkar genom att sänka blodsockernivåerna (blodglukosnivåerna).

Forxiga används för en typ av diabetes som kallas ”diabetes mellitus typ 2” hos vuxna patienter (18 år och äldre). ”Diabetes mellitus typ 2” är den typ av diabetes som i allmänhet börjar när man är äldre. Om du har typ 2-diabetes producerar din bukspottkörtel inte tillräckligt med insulin eller så kan din kropp inte använda det insulin som bildas på rätt sätt. Detta leder till en hög blodsockernivå. Forxiga verkar genom att avlägsna överflödigt socker från kroppen via urinen.

- Forxiga används om din diabetes inte kan kontrolleras med andra läkemedel mot diabetes i kombination med kost och motion.
- Din läkare kan be dig ta enbart Forxiga om du inte tål metformin eller tillsammans med ett annat läkemedel för behandling av diabetes. Det kan vara ett annat läkemedel som tas genom munnen och/eller insulin som ges med injektion.

Det är viktigt att fortsätta att följa de råd om kost och motion som du har fått från din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

2. Vad du behöver veta innan du tar Forxiga

Ta inte Forxiga

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

Varningar och försiktighet

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

- om du har ”typ 1-diabetes” – den typ som i allmänhet börjar när man är ung, och kroppen inte producerar något insulin.
- om du upplever snabb viktminskning, illamående eller kräkningar, magsmärtor, kraftig törst, snabb och djup andning, förvirring, ovanlig sömnhet eller trötthet, en sötaktig andedräkt, en sötaktig smak eller metallsmak i munnen eller en annorlunda lukt på urin eller svett ska du kontakta läkare eller närmaste sjukhus omedelbart. Dessa symtom kan vara tecken på ”diabetesketoacidosis” – ett problem som du kan få vid diabetes på grund av ökade nivåer av ”ketonkroppar” i urinen eller blodet. Detta visar sig i tester. Risken för att utveckla diabetesketoacidosis kan öka vid utdragen fasta, hög alkoholkonsumtion, vätskebrist, plötslig sänkning av insulin dosen eller ett större behov av insulin på grund av en större operation eller en allvarlig sjukdom.
- om du har problem med njurarna – din läkare kan be dig ta ett annat läkemedel.
- om du har problem med levern – din läkare kan börja ge dig en lägre dos.
- om du har haft en allvarlig hjärtsjukdom eller om du har haft en stroke.
- om du får läkemedel som sänker blodtrycket (blodtryckssänkande medel) och har haft lågt blodtryck (hypotoni). Mer information ges nedan i **Andra läkemedel och Forxiga**.
- om du har mycket höga nivåer av glukos i blodet som kan göra att du kan bli uttorkad (tappa för mycket kroppsvätska). Möjliga symtom på uttorkning anges i början av avsnitt 4, ”Eventuella biverkningar”. Tala om för din läkare innan du börjar ta Forxiga om du har något av dessa tecken.
- om du får illamående, kräkningar eller feber eller om du inte kan äta eller dricka. Dessa tillstånd kan orsaka uttorkning. Din läkare kan be dig sluta ta Forxiga tills du återhämtat dig för att förhindra uttorkning.
- om du ofta får urinvägsinfektioner.
- om du är 75 år eller äldre ska du inte börja ta Forxiga.
- om du tar annat läkemedel innehållande pioglitazon ska du inte börja ta Forxiga.
- om du har ökat antal röda blodkroppar i blodet, vilket ses i blodprover.

Liksom för alla diabetespatienter är det viktigt att kontrollera fötterna regelbundet och att följa de råd om fotvård som lämnas av sjukvårdspersonalen.

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

Njurfunktion

Dina njurar ska kontrolleras innan du börjar ta och medan du tar detta läkemedel.

Socker i urinen

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

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och Forxiga

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

Tala i synnerhet om för din läkare:

- om du tar ett läkemedel som används för att avlägsna vätska från kroppen (diuretika). Din läkare kan be dig att sluta ta Forxiga. Möjliga symtom på förlust av alltför mycket vätska från kroppen anges i början av avsnitt 4, ”Eventuella biverkningar”.
- om du tar andra läkemedel som sänker blodsockernivåerna, till exempel insulin eller ett läkemedel som innehåller ”sulfonureider”. Din läkare vill kanske sänka dosen av de andra

läkemedlen för att förhindra att du får låga blodsockernivåer (hypoglykemi).

Graviditet och amning

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

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

Körförmåga och användning av maskiner

Forxiga har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om du tar detta läkemedel tillsammans med andra läkemedel som kallas sulfonureider eller med insulin kan detta orsaka alltför låga blodsockernivåer (hypoglykemi), som kan orsaka symtom såsom skakningar, svettning och synförändring och påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner. Kör inte bil och använd inte några verktyg eller maskiner om du känner dig yr när du tar Forxiga.

Forxiga innehåller laktos

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

3. Hur du tar Forxiga

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

Hur mycket du ska ta

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

Ta detta läkemedel

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

Din läkare kan ordinera Forxiga tillsammans med annat/andra läkemedel för att sänka dina blodsockernivåer. Dessa kan vara läkemedel som tas genom munnen eller insulin som ges med injektion. Kom ihåg att ta dessa andra läkemedel enligt läkarens anvisningar. Det ger det bästa resultatet för din hälsa.

Kost och motion

För att kontrollera din diabetes behöver du äta rätt kost och motionera, även när du tar detta läkemedel. Därför är det viktigt att fortsätta följa de råd om kost och motion som du har fått från läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Särskilt om du följer en diabeteskost för viktkontroll ska du fortsätta att följa den medan du tar Forxiga.

Om du har tagit för stor mängd av Forxiga

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

Om du har glömt att ta Forxiga

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

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

Om du slutar att ta Forxiga

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

- förlust av för mycket vätska från kroppen (uttorkning), är mindre vanligt.

Följande är symtom på uttorkning:

- mycket torr eller klibbig mun, stark törst
- mycket sömnig eller trött
- lite eller ingen urin
- snabba hjärtslag.

- urinvägsinfektion, är vanligt.

Följande är symtom på svår urinvägsinfektion:

- feber och/eller frossa
- brännande känsla vid vattenkastning (urinering)
- smärta i ryggen eller sidan.

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

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

- diabetesketoacidosis, sällsynt förekommande (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

Detta är tecknen på diabetesketoacidosis (se även avsnitt 2 Varningar och försiktighet):

- förhöjda nivåer av "ketonkroppar" i urinen eller blodet
- snabb viktnedgång
- illamående eller kräkningar
- magsmärta
- kraftig törst
- snabb och djup andning
- förvirring
- ovanlig sömnlöshet eller trötthet
- en söttaktig lukt på andedräkten, en söttaktig smak eller metallsmak i munnen eller en annorlunda lukt på urin eller svett.

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

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

Mycket vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- låga blodsockernivåer (hypoglykemi) – när du tar detta läkemedel med sulfonureider eller insulin

Följande är symtom på lågt blodsocker:

- skakningar, svettningar, stark oro, snabba hjärtslag
- hungerkänsla, huvudvärk, synförändringar
- humörförändring eller förvirringskänsla.

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

Övriga biverkningar vid användning av Forxiga:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- infektion i underlivet (torsk) på penis eller i slidan (kan ge irritation, klåda, onormal flytning eller lukt)
- ryggsmärta
- större urinmängd än vanligt eller behov av att kissa oftare
- förändringar av blodkolesterol- eller blodfettnivåerna (visat genom tester)
- förändringar av mängden röda blodkroppar i blodet (visat genom tester)
- yrsel

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

- törst
- förstoppning
- uppvaknande på natten för att kissa
- muntorrhet
- viktminskning
- förändringar i laboratorieblodprover (till exempel kreatinin eller urea)
- nedsatt njurfunktion

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Forxiga ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum, som anges på blisterförpackningen eller kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är dapagliflozin.
Varje Forxiga 5 mg filmdragerad tablett (tablett) innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin.
Varje Forxiga 10 mg filmdragerad tablett (tablett) innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 10 mg dapagliflozin.
- Övriga innehållsämnen är:
 - tablettkärna: mikrokristallin cellulosa (E460i), vattenfri laktos (se avsnitt 2 ”Forxiga

- innehåller laktos”), krosopovidon (E1202), kiseldioxid (E551), magnesiumstearat (E470b).
- filmdragering: polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), makrogol 3350, talk (E553b), gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter är gula och runda med en diameter på 0,7 cm. De har ”5” på den ena sidan och ”1427” på den andra sidan.
- Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter är gula och rombiska, ungefär 1,1 x 0,8 cm diagonalt. De har ”10” på den ena sidan och ”1428” på den andra sidan.

Forxiga 5 mg tabletter och Forxiga 10 mg tabletter finns tillgängliga i aluminiumblister i förpackningsstorlekarna 14, 28 eller 98 filmdragerade tabletter i icke-perforerade kalenderblister och 30x1 eller 90x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

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

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Bilaga IV
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Natrium-glukos kotransportör 2-hämmare (SGLT2) används tillsammans med kost och motion för patienter med typ 2-diabetes, antingen ensamt eller i kombination med andra diabetesläkemedel.

I mars 2016 informerades EMA av innehavaren av godkännande för försäljning av kanagliflozin om en cirka fördubblad incidens av nedre extremitetsamputationer hos kanagliflozin-behandlade patienter jämfört med placebo i den pågående kardiovaskulära biverkningsstudien CANVAS, som sponsras av innehavaren av godkännande för försäljning. En analys av den pågående njurstudien CANVAS-R med en liknande population som CANVAS visade dessutom på en numerisk obalans för amputationshändelser.

Mot bakgrund av informationen till EMA rekommenderade den oberoende dataövervakningskommittén ("Independent Data Monitoring Committee" – IDMC) för studierna CANVAS och CANVAS-R, som har tillgång till alla avkodade kardiovaskulära data avseende resultat och säkerhet, att studien bör fortsätta, att åtgärder bör vidtas för att minimera denna potentiella risk och att deltagarna bör informeras om risken på lämpligt sätt.

Den 15 april 2016 inledde Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) ombads att bedöma effekten på nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller kanagliflozin, att bedöma huruvida detta är en fråga om läkemedelsklass och att till den 31 mars 2017 utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas, samt huruvida det krävs preliminära åtgärder för att garantera säker och effektiv användning av dessa läkemedel.

Den 2 maj 2016 spreds ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) till sjukvårdspersonal för att informera dem om att en fördubblad incidens av nedre extremitetsamputation (främst av tå) hade setts i en klinisk prövning med kanagliflozin. Dessutom betonades det att patienter behöver få råd om vikten av rutinmässig förebyggande fotvård. I informationsbrevet ombads även sjukvårdspersonalen att överväga behandlingsavbrott för patienter där utveckling av händelser som föregår amputation ses.

Dessutom fann PRAC att en klasseffekt inte kunde uteslutas med tanke på att alla SGLT2-hämmare delar samma verkningsmekanism, eftersom den potentiella mekanism som leder till en förhöjd amputationsrisk inte är känd, och eftersom en bakomliggande orsak som är specifik för endast kanagliflozin-innehållande läkemedel inte kan identifieras för tillfället. Följaktligen begärde Europeiska kommissionen den 6 juli 2016 att det aktuella förfarandet skulle utökas till att innefatta samtliga godkända läkemedel inom klassen SGLT2-hämmare.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Efter att ha beaktat alla tillgängliga uppgifter fann PRAC att den ökande mängden data om amputation i CANVAS- och CANVAS-R-prövningen bekräftar en förhöjd amputationsrisk för kanagliflozin, och att det är osannolikt att skillnaden i amputationsrisk som sågs med kanagliflozin jämfört med placebo är ett slumpmässigt fynd. PRAC fann även att data om amputationshändelser från kliniska prövningar och övervakning efter godkännande för försäljning av dapagliflozin och empagliflozin-innehållande läkemedel antingen inte är tillgängliga i samma grad som för kanagliflozin-innehållande läkemedel eller att det fanns vissa begränsningar i datainsamlingen.

PRAC ansåg även att det för närvarande inte är möjligt att fastställa en bakomliggande orsak till de iaktagna obalanserna i amputationsrisken som skulle hänföra sig specifikt till kanagliflozin-innehållande läkemedel och inte till de andra läkemedlen i klassen. Alla medel i klassen delar samma verkningsmekanism och det finns ingen bekräftad bakomliggande mekanism som är specifik för kanagliflozin. Verkningsmekanismen som skulle göra det möjligt att förstå vilka patienter som är i riskzonen är därför fortfarande oklar.

PRAC noterade att en förhöjd amputationsrisk hittills bara har framgått med kanagliflozin, men att en storskalig studie om kardiovaskulära resultat (DECLARE) fortfarande pågår för dapagliflozin och att amputationshändelser inte fångades upp systematiskt inom den slutförda stora studien om kardiovaskulära resultat som utfördes med empagliflozin (EMPA-REG). Det är för tillfället därför inte möjligt att fastställa huruvida den förhöjda amputationsrisken är en klasseffekt eller inte.

Efter att ha övervägt samtliga inlämnade data fann PRAC av denna anledning att nytta-riskförhållandet för läkemedlen i ovanstående förteckning är fortsatt positivt, men ansåg samtidigt att ändringar var nödvändiga i produktinformationen till alla godkända SGLT2-hämmare med tillägg av information om risken för nedre extremitetsamputationer, liksom att kompletterande biverkningsbevakning bör återges i riskhanteringsplanen. Studierna CANVAS och CANVAS-R och studierna CREDENCE och DECLARE beräknas vara avslutade under 2017 respektive 2020. En slutgiltig analys av dessa studier efter avkodning ska ge ytterligare information om nytta-riskförhållandet för SGLT2-hämmare, särskilt om risken för nedre extremitetsamputationer.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för läkemedlen enligt förteckningen i bilaga A.
- PRAC har granskat samtliga data som har lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning vad gäller nedre extremitetsamputation hos patienter som behandlas med natriumglukos kotransportör 2-hämmare (SGLT2) för typ 2-diabetes mellitus.
- PRAC fann att de tillgängliga uppgifterna om amputation i CANVAS- och CANVAS-R-prövningarna bekräftar att behandling med kanagliflozin kan bidra till en förhöjd risk för nedre extremitetsamputation, främst av tån.
- PRAC ansåg även att en verkningsmekanism som gör det möjligt att förstå vilka patienter som är i riskzonen fortfarande är oklar.
- PRAC ansåg att det för närvarande inte är möjligt att fastställa en bakomliggande orsak till de iakttagna obalanserna i amputationsrisken som skulle hänföra sig specifikt till kanagliflozin-innehållande läkemedel och inte till de andra läkemedlen i klassen.
- PRAC noterade att data om amputationshändelser från kliniska prövningar och övervakning efter godkännande för försäljning av dapagliflozin och empagliflozin-innehållande läkemedel antingen inte är tillgängliga i samma grad som för kanagliflozin-innehållande läkemedel eller att det fanns vissa begränsningar i datainsamlingen av dessa biverkningar.
- PRAC fann därför att risken kan utgöra en möjlig klasseffekt.
- Eftersom ingen specifik riskfaktor kunde identifieras utöver allmänna amputationsriskfaktorer som potentiellt bidrar till biverkningarna, rekommenderade PRAC att patienterna bör få råd om rutinmässig förebyggande fotvård och att de som allmänt råd bör bevara adekvat hydrering för att förebygga amputation.
- PRAC ansåg därför att risken för nedre extremitetsamputation bör ingå i produktinformationen till alla läkemedel i bilaga A, med en varning för vårdpersonal och patienter som betonar vikten av rutinmässig förebyggande fotvård. Varningen för kanagliflozin innefattar även information om att avbruten behandling kan övervägas för patienter där utveckling av händelser som föregår amputation ses. För kanagliflozin har nedre extremitetsamputationer (främst av tån) också tagits med som en biverkning i produktinformationen.
- PRAC fann även att ytterligare information bör samlas in om amputationshändelser med hjälp

av lämpliga formulär med fallstudier (CRF) för kliniska prövningar, uppföljningsformulär för fall efter godkännande för försäljning, användning av listor med MedDRA:s vanligen föredragna termer (PT) för händelser som föregår amputation, samt lämpliga metaanalyser av stora studier inbegripet studier av kardiovaskulära resultat. Alla riskhanteringsplaner ska uppdateras i enlighet med detta via en lämplig ändring som ska lämnas in senast en månad efter Europeiska kommissionens beslut.

PRAC drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller SGLT2-hämmare i bilaga A är fortsatt gynnsamt, förutsatt att avtalade ändringar införs i produktinformationen och kompletterande biverkningsbevakning återges i riskhanteringsplanen.

PRAC rekommenderade därför att ändringen av villkoren för godkännande för försäljning för de ovanstående läkemedlen som tas upp i bilaga A, för vilka de relevanta avsnitten av produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III i PRAC:s rekommendation, var nödvändig.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Övergripande slutsatser

CHMP anser därför att nytta-riskförhållandet för Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance och Synjardy är fortsatt gynnsamt med beaktande av de ovan beskrivna ändringarna i produktinformationen.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning för Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance och Synjardy.