

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Forxiga 5 mg filmuhúðaðar töflur
Forxiga 10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Forxiga 5 mg filmuhúðaðar töflur

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 5 mg tafla inniheldur 25 mg af laktósa.

Forxiga 10 mg filmuhúðaðar töflur

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 10 mg tafla inniheldur 50 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Forxiga 5 mg filmuhúðaðar töflur

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

Forxiga 10 mg filmuhúðaðar töflur

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sykursýki af tegund 2

Forxiga er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum og börnum 10 ára og eldri með ófullnægjandi stjórn á sykursýki af tegund 2 til viðbótar við sérstakt mataræði og hreyfingu

- sem einlyfjameðferð þegar notkun metformins er ekki talin henta vegna óþols.
- til viðbótar við önnur lyf til meðferðar á sykursýki af tegund 2.

Fyrir niðurstöður rannsóknað með tilliti til samsettra meðferða, áhrifa á blóðsykursstjórn, aukaverkana á hjarta og æðakerfi og nýru, og rannsóknabýði, sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1.

Hjartabilun

Forxiga er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum við langvarandi hjartabilun með einkennum.

Langvinnur nýrnasjúkdómur

Forxiga er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum við langvinnum nýrnasjúkdómi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Sykursýki af tegund 2

Ráðlagður skammtur er 10 mg af dapagliflozini einu sinni á sólarhring.

Þegar dapagliflozin er notað samhliða insúlíni eða lyfjum sem örva insúlínseytingu, eins og súlfónýlúrealýfi, skal íhuga að minnka skammt insúlíns eða lyfs sem örvar insúlínseytingu til að minnka líkur á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Hjartabilun

Ráðlagður skammtur er 10 mg af dapagliflozini einu sinni á sólarhring.

Langvinnur nýrnasjúkdómur

Ráðlagður skammtur er 10 mg af dapagliflozini einu sinni á sólarhring.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun byggð á nýrnastarfsemi.

Vegna takmarkaðrar reynslu er ekki ráðlagt að hefja meðferð með dapagliflozini hjá sjúklingum með gækulsíunarhraða [GFR] < 25 ml/mín.

Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 er blóðsykurslækkandi verkun dapagliflozins minni þegar GFR er < 45 ml/mín. og er líklega engin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Ef GFR fer undir 45 ml/mín. skal því íhuga viðbótarblóðsykurslækkandi meðferð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 ef þörf er á frekari blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

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

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er ráðlögð aðlögun skammta á grundvelli aldurs.

Börn

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir meðferð við sykursýki af tegund 2 hjá börnum 10 ára og eldri (sjá kafla 5.1 og 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum yngri en 10 ára.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun dapagliflozins sem meðferð við hjartabilun eða sem meðferð við langvinnum nýrnasjúkdómi hjá börnum á aldrinum <18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

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

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Dapagliflozin á ekki að nota hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 (sjá “Ketónblóðsýring af völdum sykursýki” í kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Vegna takmarkaðrar reynslu er ekki ráðlagt að hefja meðferð með dapagliflozini hjá sjúklingum með $GFR < 25$ ml/mín.

Blóðsykurslækkandi verkun dapagliflozins er háð nýrnastarfsemi, og er minni hjá sjúklingum með $GFR < 45$ ml/mín. og er líklega engin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2).

Í einni rannsókn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60$ ml/mín.), komu fram aukaverkanir sem voru hækkun kreatíníns, fosfórs, kalkkirtlahormóns og lágþrýstingur hjá hærra hlutfalli sjúklinga sem fengu dapagliflozin samanborið við lyfleysu.

Skert lifrarstarfsemi

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

Notkun hjá sjúklingum í hættu á blóðrúmmálsskerðingu og/eða lágþrýstingi

Í klínískum rannsóknum kom fram að vegna verkunar sinnar, eykur dapagliflozin þvagræsingu sem getur valdið vægri blóðþrýstingslækkun (sjá kafla 5.1). Þetta getur verið greinilegra hjá sjúklingum með mjög háa blóðsykursþéttni.

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

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

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum ketónblóðsýringar af völdum sykursýki, þ.á m. lífshættulegum og banvænum tilvikum, hjá sjúklingum á meðferð með SGLT2-hemlum, m.a. dapagliflozini. Í nokkrum tilvikum hefur birtingarmynd ástandsins verið ódæmigerð með aðeins meðalmikilli hækkun blóðsykursgilda, undir 14 mmól/l (250 mg/dl).

Hafa verður í huga hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki ef ósértæk einkenni koma fram, svo sem ógleði, uppköst, lysterleysi, kviðverkir, mikill þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óvanaleg þreyta

eða syfja. Tatarlaust skal meta sjúklinga með tilliti til ketónblóðsýringar ef þeir fá þessi einkenni, óháð blóðsykursgildum.

Hætta skal tatarlaust meðferð með dapagliflozini hjá sjúklingum með grun um eða greiningu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem leggjast inn á sjúkrahús vegna stórra aðgerða eða skyndilegra alvarlegra veikinda. Ráðlagt er að fylgjast með ketóngildum hjá þessum sjúklingum. Ketóngildi á frekar að mæla í blóði en í þvagi. Hefja má meðferð með dapagliflozini aftur þegar ketóngildi eru eðlileg og ástand sjúklings er orðið stöðugt.

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

Sjúklingar sem geta verið í aukinni hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki eru sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lágt gildi C-peptíða eða ónæmistengda sykursýki hjá fullorðnum (LADA) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóma sem leiða til takmarkaðrar fæðuinntöku eða verulegrar vökvapurðar, sjúklingar þar sem insúlínskammtar hafa verið minnkaðir og sjúklingar með aukna insúlínþörf vegna bráðra veikinda, skurðaðgerðar eða áfengismisnotkunar. Nota skal SGLT2-hemla með varúð hjá þessum sjúklingum.

Ekki er ráðlagt að hefja aftur meðferð með SGLT2-hemli hjá sjúklingum sem áður hafa fengið ketónblóðsýringu af völdum sykursýki á meðan þeir voru á meðferð með SGLT2-hemli, nema annar skýr orsakabáttur hafi verið greindur og hann lagfærður.

Í rannsóknnum á sykursýki af tegund 1 með dapagliflozini var algengt að greint væri frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki. Dapagliflozin á ekki að nota hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik drepmyndandi fellsbólgu í spöng (einnig kallað Fourniers drep) hjá sjúklingum af báðum kynjum sem taka SGLT2-hemla (sjá kafla 4.8). Þetta er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun sem getur verið lífshættuleg og þarfnast skurðaðgerðar og sýklalyfjameðferðar.

Sjúklingum skal ráðlagt að leita til læknis ef þeir finna fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða spangarsvæði (perineal area) ásamt hita eða lasleika. Hafa verður í huga að annaðhvort sýking í þvag- og kynfærum eða graftarkýli við spöng geta verið undanfari drepmyndandi fellsbólgu. Ef grunur vaknar um drepmyndandi fellsbólgu (Fourniers drep) á að hætta meðferð með Forxiga og hefja tatarlaust meðferð (þ.m.t. sýklalyfjameðferð og skurðaðgerð) við fellsbólgu.

Þvagfærasýkingar

Útskilnaður glúkósa með þvagi getur tengst aukinni hættu á þvagfærasýkingu. Þess vegna skal íhuga tímabundið hlé á dapagliflozin meðferð þegar verið er að meðhöndla nýraskjóðubólgu eða þvaggraftarsótt (urosepsis).

Aldraðir (≥65 ára)

Aldraðir sjúklingar geta verið í meiru hættu á blóðrúmmálsskerðingu og eru líklegri til að vera á meðferð með þvagræsilyfjum.

Meiri líkur eru á að aldraðir sjúklingar séu með skerta nýrnastarfsemi, og/eða séu á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem geta valdið breytingum á nýrnastarfsemi, eins og angíótensín

breytiensíms (ACE)-hemlum eða angíótensín II viðtakablokkum. Sömu ráðleggingar varðandi nýrnastarfsemi eiga við um aldraða sjúklinga og alla sjúklinga (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Hjartabilun

Reynsla af notkun dapagliflozins hjá einstaklingum með hjartabilun af NYHA flokki IV er takmörkuð.

Hjartavöðvakvilli vegna íferðar

Sjúklingar með hjartavöðvakvilla vegna íferðar hafa ekki verið rannsakaðir.

Langvinnur nýrnasjúkdómur

Engin reynsla er af notkun dapagliflozins sem meðferð við langvinnum nýrnasjúkdómi hjá sjúklingum án sykursýki sem eru ekki með albúmínmigu. Sjúklingar með albúmínmigu gætu haft meiri ávinning af meðferð með dapagliflozini.

Hækkun blóðkornaskila

Hækkun blóðkornaskila hefur komið fram við meðferð með dapagliflozini (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal vel með sjúklingum með mikla hækkun blóðkornaskila og rannsaka með tilliti til undirliggjandi blóðsjúkdóms.

Aflimun neðri útlíms

Aukning á tilvikum aflimunar neðri útlíms (fyrst og fremst tá) hefur sést í langtíma klínískum rannsóknum á sykursýki af tegund 2 með SGLT2 hemlum. Ekki er hægt að draga ályktun um hvort þetta eru áhrif tengd öllum lyfjaflokknum. Mikilvægt er að veita sjúklingum með sykursýki ráðgjöf um reglubundna fyrirbyggjandi umhirðu fóta.

Þvagpróf

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

Laktósi

Töflurnar innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamilliverkanir

Þvagræsilyf

Dapagliflozin getur aukið þvagræsiáhrif thiazíða og hávirkniþvagræsilyfja og geta aukið hættu á vökvaskorti og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

Insúlín og lyf sem örva insúlínseytingu

Insúlín og lyf sem örva insúlínseytingu, eins og súlfónýlúrealyf, valda blóðsykursfalli. Til þess að draga úr hættu á blóðsykursfalli getur því þurft að nota minni skammta af insúlíni eða lyfi sem örvar insúlínseytingu, þegar það er notað samhliða dapagliflozini hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Lyfjahvarfamilliverkanir

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

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

Áhrif annarra lyfja á dapagliflozin

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

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

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

Áhrif dapagliflozins á önnur lyf

Dapagliflozin getur aukið útskilnað litíums og gildi litíums í blóði geta lækkað. Fylgjast skal oftast en áður með sermisþétti litíums eftir að meðferð með dapagliflozini hefst og þegar skammtar breytast. Vísið sjúklingnum til þess læknis sem ávísar litíumi til að fylgjast með þétti litíums.

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

Truflanir á mælingu á vatnsfríu 1,5-glúsítóli (1,5-anhydroglucitol (AG))

Ekki er mælt með að fylgjast með blóðsykursstjórn með mælingu á 1,5-AG vegna þess að mælingar á 1,5-AG eru óreiðanlegar sem mælikvarði á blóðsykursstjórn hjá sjúklingum sem nota SGLT2 hemla. Mælt er með notkun annarra aðferða til að fylgjast með blóðsykursstjórn.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

Ef þungun er staðfest skal stöðva meðferð með dapagliflozini.

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Sykursýki af tegund 2

Í klínískum rannsóknum á sykursýki af tegund 2 hafa yfir 15.000 sjúklingar fengið meðferð með dapagliflozini.

Frummat á öryggi og þoli var gert í fyrirfram skilgreindri heildargreiningu á 13 skammtíma (allt að 24 vikur) samanburðarrannsóknum með lyfleysu með 2.360 einstaklingum sem fengu meðferð með dapagliflozini 10 mg og 2.295 fengu lyfleysu.

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (DECLARE rannsókn, sjá kafla 5.1) fengu 8.574 sjúklingar dapagliflozin 10 mg og 8.569 fengu lyfleysu þar sem miðgildistími útsetningar var 48 mánuðir. Alls var útsetning fyrir dapagliflozini 30.623 sjúklingaár.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í öllum klínísku rannsóknunum voru sýkingar í kynfærum.

Hjartabilun

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar hjá sjúklingum með hjartabilun með skertu útfallsbroti (DAPA-HF rannsókn) fengu 2.368 sjúklingar dapagliflozin 10 mg og 2.368 fengu lyfleysu þar sem miðgildistími útsetningar var 18 mánuðir. Í sjúklingaþýðinu voru sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og án sykursýki, og sjúklingar með $eGFR \geq 30$ ml/mín./1,73 m². Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar hjá sjúklingum með hjartabilun með útfallsbrot vinstri slegils > 40% (DELIVER) fengu 3.126 sjúklingar dapagliflozin 10 mg og 3.127 fengu lyfleysu þar sem miðgildistími útsetningar var 27 mánuðir. Í sjúklingaþýðinu voru sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og án sykursýki, og sjúklingar með $eGFR \geq 25$ ml/mín./1,73 m².

Heildaröryggi dapagliflozins hjá einstaklingum með hjartabilun var í samræmi við þekkt öryggi dapagliflozins.

Langvinnur nýrnasjúkdómur

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á nýru hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm (DAPA-CKD) fengu 2.149 sjúklingar dapagliflozin 10 mg og 2.149 sjúklingar fengu lyfleysu þar sem miðgildistími útsetningar var 27 mánuðir. Í sjúklingaþýðinu voru sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og án sykursýki, með $eGFR \geq 25$ til ≤ 75 ml/mín./1,73 m², og albúmínmigu (hlutfall albúmíns og

kreatínins í þvagi [UACR] ≥ 200 og ≤ 5000 mg/g. Meðferð var haldið áfram ef eGFR fór undir 25 ml/mín./1,73 m².

Heildaröryggi dapagliflozins hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm var í samræmi við þekkt öryggi dapagliflozins.

Tafla með aukaverkunum

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

Tafla 1. Aukaverkanir í klínískum samanburðarrannsóknum^a með lyfleysu og eftir markaðssetningu

Líffærakerfi	Mjög algengar*	Algengar*	Sjaldgæfar**	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>		Skapa- og leggangabólga, húfubólga (balanitis), og tengdar sýkingar í kynfærum ^{*,b,c} Þvagfærasýkin ^{*,b,d}	Sveppasýking ^{**}		Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep) ^{b, i}
<i>Efnaskipti og næring</i>	Blóðsykursfall (við notkun samhliða súlfónýlúrealyfi eða insúlíni) ^b		Blóðrúmmálsskerðing ^{b,e} Þorsti ^{**}	Ketónblóðsýring af völdum sykursýki (þegar notað við sykursýki af tegund 2) ^{b, i, k}	
<i>Taugakerfi</i>		Sundl			
<i>Meltingarfæri</i>			Hægðatregða ^{**} Munnþurrkur ^{**}		
<i>Húð og undirhúð</i>		Útbrot ^l			Ofnæmisbjúgur
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>		Bakverkur [*]			
<i>Nýru og þvagfæri</i>		Þvaglátstregða Ofsamiga ^{*,f}	Næturmiga ^{**}		Píplu- og millivefsnýrnabólga
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			Kládi í sköpum og leggöngum ^{**} Kládi í kynfærum ^{**}		
<i>Rannsóknaniðu rstöður</i>		Hækkun blóðkornaskila ^g Minnkuð kreatíninúthreinsun við upphafsmeðferð ^b Blóðfituröskun ^h	Aukning á kreatíníni í blóði við upphafsmeðferð ^{*,b} Aukning þvagefnis í blóði ^{**} Þyngdartap ^{**}		

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

^bSjá viðeigandi undirkafla varðandi nánari upplýsingar.

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

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

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

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

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

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

ⁱSjá kafla 4.4.

^jAukaverkunin kom fram við eftirlit eftir markaðssetningu. Útbrot fela í sér eftirfarandi hugtök, talin upp eftir tíðni í klínískum rannsóknum: útbrot, útbreidd útbrot, útbrot með kláða, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, útbrot með graftarbólum, blöðruútbrot og roðaútbrot. Í klínískum rannsóknum með virkum samanburði og lyfleysu (dapagliflozin, N=5.936, allur viðmiðunarahópur, N=3.403), var tíðni útbrotar fyrir dapagliflozin (1,4%) og allan viðmiðunarahóp (1,4%) svipuð.

^kGreint frá í rannsókn á áhrifum á hjarta og æðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (DECLARE). Tíðnin er byggð á árshlutfalli.

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

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Skapa- og leggangabólga, húfubólga og tengdar sýkingar í kynfærum

Í sameinuðum öryggisupplýsingum úr rannsóknunum 13 var greint frá skapa- og leggangabólgu, húfubólgu og tengdum sýkingum í kynfærum hjá 5,5% og 0,6% þátttakenda sem fengu dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð. Flestar sýkingarnar voru vægar til miðlungsslæmar og þátttakendur svöruðu hefðbundinni upphafsmeðferð og þær leiddu mjög sjaldan til stöðvunar dapagliflozinmeðferðar. Þessar sýkingar voru algengari hjá konum (8,4% fyrir dapagliflozin og 1,2% fyrir lyfleysu), og þátttakendur með fyrri sögu voru líklegri til að fá endurtekna sýkingu.

Í DECLARE rannsókninni var fjöldi sjúklinga með alvarlegu aukaverkanirnar sýkingar í kynfærum lítill og jafnt skipt á milli hópa: 2 sjúklingar í dapagliflozinhópnum og 2 í lyfleysuhópnum.

Í DAPA-HF rannsókninni greindi enginn sjúklingur frá alvarlegu aukaverkununum sýkingar í kynfærum í dapagliflozinhópnum og einn í lyfleysuhópnum. Það voru 7 (0,3%) sjúklingar með aukaverkanir sem leiddu til stöðvunar meðferðar vegna sýkinga í kynfærum í dapagliflozinhópnum og enginn í lyfleysuhópnum. Í DELIVER rannsókninni greindi einn (< 0,1%) sjúklingur í hvorum meðferðarhópi frá alvarlegri aukaverkun vegna sýkingar í kynfærum. Þrír (0,1%) sjúklingar fengu aukaverkanir sem leiddu til stöðvunar meðferðar vegna sýkingar í kynfærum í dapagliflozinhópnum og enginn í lyfleysuhópnum.

Í DAPA-CKD rannsókninni voru 3 (0,1%) sjúklingar með alvarlegu aukaverkanirnar sýkingar í kynfærum í dapagliflozinhópnum og enginn í lyfleysuhópnum. Þrír (0,1%) sjúklingar fengu aukaverkanir sem leiddu til stöðvunar meðferðar vegna sýkingar í kynfærum í dapagliflozinhópnum og enginn í lyfleysuhópnum. Ekki var greint frá alvarlegu aukaverkunum sýkingar í kynfærum eða aukaverkunum sem leiddu til stöðvunar meðferðar vegna sýkingar í kynfærum hjá sjúklingum sem voru ekki með sykursýki.

Tilkynnt hefur verið um forhúðarþröng/áunna forhúðarþröng samhliða sýkingum í kynfærum og í sumum tilvikum var umskurðar þörf.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá Fourniers drep hjá sjúklingum sem nota SGLT2 hemla, þ.m.t. dapagliflozin (sjá kafla 4.4).

Í DECLARE rannsókninni með 17.160 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og þar sem miðgildi útsetningar var 48 mánuðir var greint frá alls 6 tilvikum af Fourniers drep, einu í hópnum sem fékk dapagliflozin og 5 í lyfleysuhópnum.

Blóðsykursfall

Tíðni blóðsykursfalls var háð bakgrunnsmeðferð í klínísku rannsóknunum á sykursýki.

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

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

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

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

Í DECLARE rannsókninni varð ekki vart við aukna hættu á alvarlegu blóðsykursfalli við meðferð með dapagliflozini samanborið við lyfleysu. Greint var frá alvarlegum tilvikum blóðsykursfalls hjá 58 (0,7%) sjúklingum sem fengu dapagliflozin og 83 (1,0%) sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Í DAPA-HF rannsókninni var greint frá tilvikum alvarlegs blóðsykursfalls hjá 4 (0,2%) sjúklingum, bæði í hópnum sem fékk dapagliflozin og í hópnum sem fékk lyfleysu. Í DELIVER rannsókninni var greint frá tilvikum alvarlegs blóðsykursfalls hjá 6 (0,2%) sjúklingum í hópnum sem fékk dapagliflozin og 7 (0,2%) sjúklingum í hópnum sem fékk lyfleysu. Tilvik alvarlegs blóðsykursfalls komu einungis fram hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Í DAPA-CKD rannsókninni var greint frá tilvikum alvarlegs blóðsykursfalls hjá 14 (0,7%) sjúklingum í dapagliflozinhópnum og 28 (1,3%) í lyfleysuhópnum og einungis hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Blóðrúmmálsskerðing

Í sameinuðum öryggisupplýsingum úr rannsóknunum 13 var tilkynnt um tilvik sem benda til blóðrúmmálsskerðingar (þ.m.t. tilkynningar um vökvaskort, blóðmagnsskort eða lágþrýsting) voru tilkynnt hjá 1,1% og 0,7% þátttakenda sem fengu dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð; alvarleg tilvik komu fyrir hjá < 0,2% þátttakenda og var jafnvægi milli tilkynninga í dapagliflozin 10 mg og lyfleysu hópnum (sjá kafla 4.4).

Í DECLARE rannsókninni var fjöldi sjúklinga með tilvik sem benda til blóðrúmmálsskerðingar jafnt skipt á milli meðferðarhópa: 213 (2,5%) í dapagliflozinhópnum og 207 (2,4%) í lyfleysuhópnum. Greint var frá alvarlegum aukaverkunum hjá 81 (0,9%) í dapagliflozinhópnum og 70 (0,8%) í lyfleysuhópnum. Yfirleitt var fjöldi tilvika svipaður hjá meðferðarhópnum með tilliti til allra undirhópa hvað varðar aldur, notkun þvagfærasylyfja, blóðþrýsting og notkun angíótensín breytiensím (ACE)-hemla/angíótensín II viðtakablokka (ARB). Hjá sjúklingum með upphafsgildi eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² voru 19 tilvik alvarlegra aukaverkana sem bentu til blóðrúmmálsskerðingar í dapagliflozinhópnum og 13 tilvik í lyfleysuhópnum.

Í DAPA-HF rannsókninni var fjöldi sjúklinga með tilvik sem bentu til blóðrúmmálsskerðingar 170 (7,2%) í dapagliflozinhópnum og 153 (6,5%) í lyfleysuhópnum. Það voru færri sjúklingar með alvarleg einkenni sem bentu til blóðrúmmálsskerðingar í dapagliflozinhópnum (23 [1,0%]) samanborið við lyfleysuhópinn (38 [1,6%]). Niðurstöður voru svipaðar óháð hvort sykursýki var til staðar í upphafi og eGFR í upphafi. Í DELIVER rannsókninni var fjöldi sjúklinga með alvarleg tilvik einkenna sem bentu til blóðrúmmálsskerðingar 35 (1,1%) í dapagliflozinhópnum og 31 (1,0%) í lyfleysuhópnum.

Í DAPA-CKD rannsókninni var fjöldi sjúklinga með tilvik sem bentu til blóðrúmmálsskerðingar 120 (5,6%) í dapagliflozinhópnum og 84 (3,9%) í lyfleysuhópnum. Sextán (0,7%) sjúklingar voru með alvarleg einkenni sem bentu til blóðrúmmálsskerðingar í dapagliflozinhópnum og 15 (0,7%) í lyfleysuhópnum.

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2

Í DECLARE rannsókninni, þar sem miðgildi útsetningar var 48 mánuðir, var greint frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá 27 sjúklingum sem fengu dapagliflozin 10 mg og 12 sjúklingum í lyfleysuhópnum. Tilvikin dreifðust jafnt yfir rannsóknartímabilið. Af þeim 27 sjúklingum með ketónblóðsýringu af völdum sykursýki í dapagliflozinhópnum voru 22 á meðferð með insúlíni samhliða þegar tilvikið kom fram. Áhættuþættir ketónblóðsýringar af völdum sykursýki voru eins og gert var ráð fyrir hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (sjá kafla 4.4).

Í DAPA-HF rannsókninni var greint frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá 3 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 í dapagliflozinhópnum og engum í lyfleysuhópnum. Í DELIVER rannsókninni var greint frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá 2 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 í dapagliflozinhópnum og engum í lyfleysuhópnum.

Í DAPA-CKD rannsókninni var ekki greint frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá neinum sjúklingi í dapagliflozinhópnum og 2 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 í lyfleysuhópnum.

Þvagfærasýkingar

Í sameinuðum öryggisupplýsingum úr rannsóknunum 13 var oftast greint frá þvagfærasýkingum fyrir dapagliflozin 10 mg samanborið við lyfleysu (4,7% á móti 3,5%, talið í sömu röð, sjá kafla 4.4). Flestar sýkingarnar voru vægar til miðlungsslæmar, og þátttakendur svöruðu hefðbundinni upphafsmeðferð og þær leiddu mjög sjaldan til stöðvunar dapagliflozin meðferðar. Þessar sýkingar voru algengari hjá konum, og þátttakendur með fyrri sögu voru líklegri til að fá endurtekna sýkingu.

Í DECLARE rannsókninni var sjaldnar greint frá alvarlegum þvagfærasýkingum með dapagliflozini 10 mg samanborið við lyfleysu, 79 (0,9%) tilvik samanborið við 109 (1,3%) tilvik.

Í DAPA-HF rannsókninni var fjöldi sjúklinga með alvarlega aukaverkun vegna þvagfærasýkingar 14 (0,6%) í dapagliflozinhópnum og 17 (0,7%) í lyfleysuhópnum. Það voru 5 (0,2%) sjúklingar með aukaverkanir sem leiddu til stöðvunar meðferðar vegna þvagfærasýkinga bæði í dapagliflozin- og lyfleysuhópnum. Í DELIVER rannsókninni var fjöldi sjúklinga með alvarlegar aukaverkanir vegna þvagfærasýkinga 41 (1,3%) í dapagliflozinhópnum og 37 (1,2%) í lyfleysuhópnum. Það voru 13 (0,4%) sjúklingar með aukaverkanir sem leiddu til stöðvunar meðferðar vegna þvagfærasýkinga í dapagliflozinhópnum og 9 (0,3%) í lyfleysuhópnum.

Í DAPA-CKD rannsókninni var fjöldi sjúklinga með alvarlega aukaverkun vegna þvagfærasýkingar 29 (1,3%) í dapagliflozinhópnum og 18 (0,8%) í lyfleysuhópnum. Það voru 8 (0,4%) sjúklingar með aukaverkanir sem leiddu til stöðvunar meðferðar vegna þvagfærasýkinga í dapagliflozinhópnum og 3 (0,1%) í lyfleysuhópnum. Fjöldi sjúklinga án sykursýki sem greindi frá alvarlegum aukaverkunum vegna þvagfærasýkinga eða aukaverkunum sem leiddu til stöðvunar meðferðar vegna þvagfærasýkinga var svipaður í meðferðarhópnum tveimur (6 [0,9%] samanborið við 4 [0,6%] hvað varðar alvarlegar aukaverkanir og 1 [0,1%] samanborið við 0 hvað varðar aukaverkanir sem leiddu til stöðvunar meðferðar í dapagliflozin- og lyfleysuhópnum, talið í sömu röð).

Kreatínín-aukning

Aukaverkanir í tengslum við aukningu kreatíníns voru dregnar saman í hóp (t.d. minnkuð úthreinsun kreatíníns úr nýrum, skert nýrnastarfsemi, aukið kreatínín í blóði og minnkaður gauksíunarhraði). Í sameinuðum öryggisupplýsingum úr rannsóknunum 13 var tilkynnt um einhverjar þessara aukaverkana hjá 3,2% sjúklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg og 1,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi eða væga skerðingu (grunnildi $eGFR \geq 60$ ml/mín./1,73 m²) var tilkynnt um slíkar aukaverkanir hjá 1,3% sjúklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg og 0,80% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Aukaverkanirnar voru algengari hjá sjúklingum með grunnildi $eGFR \geq 30$ og < 60 ml/mín./1,73 m² (18,5% dapagliflozin 10 mg á móti 9,3% lyfleysu).

Frekara mat á sjúklingum sem fengu aukaverkanir tengdar nýrum, leiddi í ljós að hjá flestum breyttust gildi kreatíníns um ≤ 44 míkromól/l ($\leq 0,5$ mg/dl) frá grunnildum. Kreatínín-aukningin gekk venjulega yfir við áframhaldandi meðferð eða var afturkræf eftir að meðferð var hætt.

Í DECLARE rannsókninni, þ.m.t. aldraðir sjúklingar og sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi ($eGFR$ minna en 60 ml/mín./1,73 m²), lækkaði $eGFR$ með tímanum hjá báðum meðferðarhópnum. Eftir 1 ár var meðalgildi $eGFR$ lítið eitt lægra, og eftir 4 ár var meðalgildi $eGFR$ lítið eitt hærra í dapagliflozinhópnum samanborið við lyfleysuhópinn.

Í DAPA-HF og DELIVER rannsóknunum lækkaði $eGFR$ með tímanum hjá bæði dapagliflozinhópnum og lyfleysuhópnum. Í DAPA-HF var upphafleg lækun á meðal $eGFR$ $-4,3$ ml/mín./1,73 m² í dapagliflozinhópnum og $-1,1$ ml/mín./1,73 m² í lyfleysuhópnum. Eftir 20 mánuði var breyting frá upphafsgildi $eGFR$ svipuð í báðum meðferðarhópum: $-5,3$ ml/mín./1,73 m² fyrir dapagliflozin og $-4,5$ ml/mín./1,73 m² fyrir lyfleysu. Í DELIVER var meðallækun á $eGFR$ á einum mánuði $-3,7$ ml/mín./1,73 m² í dapagliflozinhópnum og $-0,4$ ml/mín./1,73 m² í lyfleysuhópnum. Eftir 24 mánuði var breyting frá upphafsgildi $eGFR$ svipuð í báðum meðferðarhópum: $-4,2$ ml/mín./1,73 m² í dapagliflozinhópnum og $-3,2$ ml/mín./1,73 m² í lyfleysuhópnum.

Í DAPA-CKD rannsókninni lækkaði $eGFR$ með tímanum hjá bæði dapagliflozinhópnum og lyfleysuhópnum. Upphafleg (dagur 14) lækun á meðal $eGFR$ var $-4,0$ ml/mín./1,73 m² í dapagliflozinhópnum og $-0,8$ ml/mín./1,73 m² í lyfleysuhópnum. Eftir 28 mánuði var breyting frá upphafsgildi $eGFR$ $-7,4$ ml/mín./1,73 m² í dapagliflozinhópnum og $-8,6$ ml/mín./1,73 m² í lyfleysuhópnum.

Börn

Öryggi dapagliflozins í klínískri rannsókn hjá börnum 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 (sjá kafla 5.1) var svipað og sést í rannsóknum hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtun

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, SGLT2-hemlar (SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2), ATC-flokkur: A10BK01

Verkunarháttur

Dapagliflozin er mjög öflugur (K_i : 0,55 nM), sértækur og afturkræfur hemill SGLT2.

Hömlun SGLT2 af völdum dapagliflozins dregur úr endurupptöku glúkósa úr gauksúlíun í nærpíplum með minnkun á endurupptöku natríums samhliða sem veldur útskilnaði glúkósa með þvagi og osmótískri þvagræsingunni. Dapagliflozin eykur því flutning natríums í fjærpíplur sem eykur píplu-gaukla endurgjöf (tubuloglomerular feedback) og dregur úr innangauklaþrýstingi. Þetta ásamt osmótískri þvagræsingunni leiðir til minni vökvæðisþrýstings, lægri blóðþrýstings og lægri fylli- og slagæðaþrýstings (preload and afterload), sem gæti haft jákvæð áhrif á hjartaendurmótun (cardiac remodelling) og þanbilsvirkni og viðhaldið nýrnastarfsemi. Jákvæð áhrif dapagliflozins á hjarta og nýru eru ekki eingöngu vegna blóðsykurslækkandi verkunar og eru ekki bundin við sjúklunga með sykursýki eins og sýnt var fram á í DAPA-HF, DELIVER og DAPA-CKD rannsóknunum. Önnur áhrif eru m.a. aukin blóðkornaskil og þyngdartap.

Dapagliflozin hefur góð áhrif á bæði fastandi blóðsykur og blóðsykur eftir máltíð, með því að draga úr endurupptöku glúkósa í nýrum sem leiðir til útskilnaðar glúkósa með þvagi. Þessi útskilnaður glúkósa (verkun sem veldur útskilnaði með þvagi) kemur fram eftir fyrsta skammt og heldur áfram allt 24 klst. bilið sem er á milli skammta og er viðvarandi meðan á meðferð stendur. Magn glúkósa sem hverfur á brott um nýru með þessum verkunarhætti er háð þétni glúkósa í blóði og GFR. Því er ólíklegt að dapagliflozin valdi blóðsykursfalli hjá einstaklingum með eðlileg blóðsykursgildi. Dapagliflozin skerðir ekki eðlilega glúkósamyndun í líkamanum sem svörun við blóðsykursfalli. Dapagliflozin verkar óháð insúlínseyni og insúlínáhrifum. Í klínískum rannsóknum á dapagliflozini hefur komið fram aukið jafnvægi í módeli fyrir mat á beta frumum (HOMA beta-frumur).

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

Lyfhrif

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

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

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

Klínísk verkun og öryggi

Sykursýki af tegund 2

Bætt blóðsykurstjórn og lækkuð sjúkdóms- og dánartíðni vegna hjarta-, æða- og nýrnasjúkdóma, eru órjúfanlegir þættir í meðferð við sykursýki af tegund 2.

Fjórtán tvíblindar, slembaðar klínískar samanburðarrannsóknir, voru gerðar með 7.056 fullorðnum einstaklingum með sykursýki af tegund 2, til að meta blóðsykursverkun og öryggi Forxiga; 4.737 einstaklingar í þessum rannsóknum voru meðhöndlaðir með dapagliflozini. Í tólf rannsóknanna var meðferðartímabilið 24 vikur, 8 voru með langtíma framlengingum sem stóð yfir í 24 vikur til 80 vikur (allt að 104 vikna heildarrannsóknartíma), ein rannsóknanna var með 28-vikna meðferðartímabil og ein rannsóknanna stóð yfir í 52 vikur með langtíma framlengingum um 52 og 104 vikur (heildarlengd rannsóknar var 208 vikur). Meðaltími frá greiningu sykursýki var 1,4 til 16,9 ár. Fimmtíu prósent (50%) þátttakenda voru með væga skerðingu á nýrnastarfsemi og 11% miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Fimmtíu og eitt prósent (51%) þátttakenda var karlmenn, 84% voru af hvítum kynstofni, 8% voru af asískum kynstofni, 4% voru af svörtum kynstofni og 4% voru af öðrum kynstofnum. Áttatíu og eitt prósent þátttakenda (81%) voru með líkamsþyngdarstuðul (BMI) ≥ 27 . Ennfremur fóru fram tvær 12 vikna samanburðarrannsóknir með lyfleysu hjá sjúklingum með háþrýsting og með sykursýki af tegund 2, sem ófullnægjandi stjórn var á.

Rannsókn á áhrifum á hjarta og æðar (DECLARE) var gerð með dapagliflozini 10 mg með samanburði við lyfleysu hjá 17.160 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með eða án staðfests hjarta- eða æðasjúkdóms til að meta áhrif á aukaverkanir tengdar hjarta og æðum og nýrum.

Blóðsykursstjórn

Einlyfjameðferð

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

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

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

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

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

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

^cMeðaltal aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

*p-gildi < 0,0001 miðað við lyfleysu

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

Samsett viðbótarmeðferð

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

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

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

^aSíðasta mat sem fór fram

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

^c Meðaltal aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

^dJafngilt glipizíð + metformin

*p-value < 0,0001

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

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

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

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

¹Metformin ≥ 1500 mg/dag;

²sitagliptin 100 mg/dag

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

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

^cMeðaltal aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

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

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

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

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

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

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

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

^cMeðaltal aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

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

^eLRM: Langsniðsgreining með endurteknum mælingum

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Í samsettri meðferð með metformini hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið lyfjameðferð áður
Alls tóku 1.236 sjúklingar sem höfðu ekki fengið lyf áður með sykursýki af tegund 2, sem ófullnægjandi stjórn var á (HbA1c ≥ 7,5% og ≤ 12%) þátt í tveimur 24 vikna rannsóknum með virkum samanburði til að meta verkun og öryggi dapagliflozins (5 mg eða 10 mg) í samsettri meðferð með metformini hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður borið saman við meðferð með hvoru lyfi fyrir sig.

Tölfræðilega marktæk lækkun varð á HbA1c með samsettri meðferð með 10 mg af dapagliflozini og metformini (allt að 2.000 mg á sólarhring) samanborið við hvort lyf fyrir sig (tafla 7) og einnig

lækkaði fastandi plasmaglúkósi (FPG) meira (samanborið við hvort lyf fyrir sig) og líkamsþyngd (samanborið við metformin).

Tafla 7. Niðurstöður í 24. viku (síðasta mat sem fór fram^a) í rannsókn með virkum samanburði á samsettri meðferð með dapagliflozini og metformini hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður

Viðmiðunarbættir	Dapagliflozin 10 mg + metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Grunngildi (meðaltal)	9,10	9,03	9,03
Breyting frá grunngildi ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Mismunur miðað við dapagliflozin ^c	-0,53*		
(95% CI)	(-0,74; -0,32)		
Mismunur miðað við metformin ^c	-0,54*	-0,01	
(95% CI)	(-0,75; -0,33)	(-0,22; 0,20)	

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

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

^cAðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika.

*p-gildi <0,0001.

Samsett meðferð með exenatíði með forðaverkun

Í 28 vikna tvíblindri rannsókn með virkum samanburði var samsetning dapagliflozins og exenatíðs með forðaverkun (GLP-1 viðtakaörvi) borin saman við dapagliflozin eingöngu og exenatíð með forðaverkun eingöngu hjá einstaklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórn á metformini eingöngu (HbA1c > 8% og ≤ 12%). Hjá öllum meðferðarhópunum lækkaði HbA1c miðað við grunngildi. Í samsettu meðferðinni með dapagliflozin 10 mg og exenatíð með forðaverkun lækkaði HbA1c meira frá grunngildi samanborið við dapagliflozin eingöngu og exenatíð með forðaverkun eingöngu (tafla 8).

Tafla 8. Niðurstöður úr einni 28-vikna rannsókn á dapagliflozini og exenatíði með forðaverkun borið saman við dapagliflozin eingöngu og exenatíð með forðaverkun eingöngu, ásamt metformini (meðferðaráætlunarbýði)

Viðmiðunarþættir	Dapagliflozin 10 mg QD + exenatíð með forðaverkun 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + lyfleysa QW	Exenatíð með forðaverkun 2 mg QW + lyfleysa QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Grunngildi (meðaltal)	9,29	9,25	9,26
Breyting frá grunngildi ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Meðalmunur á breytingu frá grunngildi milli samsetningar og staks lyfs (95% CI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Einstaklingar (%) sem náðu HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Líkamsþyngd (kg)			
Grunngildi (meðaltal)	92,13	90,87	89,12
Breyting frá grunngildi ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Meðalmunur á breytingu frá grunngildi milli samsetningar og staks lyfs (95% CI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=einu sinni á sólarhring, QW=einu sinni í viku, N=fjöldi sjúklinga, CI=öryggismörk.

^aAðlagð meðaltal með aðferð minnstu fervika (LS Means) og gildi við viku 28 fyrir mismun á breytingu frá grunngildi í meðferðarhópunum er fundið með því að nota blandað líkan með endurteknum mælingum (MMRM), þ.m.t. meðferð, svæði, HbA1c undirhópar (stratum) við grunnlínu (< 9,0% eða ≥ 9,0%), vikur og víxlhrif meðferðar eftir vikum sem bundna þætti og grunngildi sem skýribreytu.

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

P-gildin eru öll aðlöguð p-gildi vegna endurtekinna mælinga.

Greiningarnar taka ekki til mælinga eftir björgunarmeðferð (rescue therapy) og eftir að meðferð með rannsóknarlyfi var hætt áður en áætlað var.

Fastandi plasma-glúkósi

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

Samsett meðferð með dapagliflozini 10 mg og exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækt meiri lækkunar á FPG í 28. viku: -3,66 mmól/l (-65,8 mg/dl), samanborið við -2,73 mmól/l (-49,2 mg/dl) fyrir dapagliflozin eingöngu (p < 0,001) og -2,54 mmól/l (-45,8 mg/dl) fyrir exenatíð eingöngu (p < 0,001).

Í sérrannsókn hjá sykursýkissjúklingum með eGFR ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m², leiddi meðferð með dapagliflozini til lækkunar á FPG í 24. viku: -1,19 mmól/l (-21,46 mg/dl) samanborið við -0,27 mmól/l (-4,87 mg/dl) fyrir lyfleysu (p=0,001).

Glúkósi eftir máltíð

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

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

Samsett meðferð með dapagliflozini 10 mg og exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækt meiri lækkunar á glúkósa 2 klst. eftir máltíð í 28. viku samanborið við hvort lyfið fyrir sig.

Líkamsþyngd

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

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

Samsett meðferð með dapagliflozini 10 mg og exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækt meira þyngdartaps samanborið við hvort lyf fyrir sig (tafla 8).

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

Blóðþrýstingur

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

Samsett meðferð með dapagliflozini 10 mg og exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækt meiri lækkunar á slagbilsþrýstingi í 28. viku (-4,3 mmHg) samanborið við dapagliflozin eingöngu (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) og exenatíð með forðaverkun eingöngu (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

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

Í sérrannsókn hjá sykursýkisjúklingum með $eGFR \geq 45$ til < 60 ml/mín./1,73 m², leiddi meðferð með dapagliflozini til lækkunar á slagbilsþrýstingi í sitjandi stöðu í 24. viku: -4,8 mmHg samanborið við -1,7 mmHg fyrir lyfleysu ($p < 0,05$).

Blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi CKD 3A (eGFR ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m²)

Verkun dapagliflozins var metin í sérrannsókn hjá sykursýkissjúklingum með eGFR ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m² með ófullnægjandi blóðsykursstjórn á hefðbundinni meðferð. Meðferð með dapagliflozini leiddi til lækkunar á HbA1c og líkamsþyngd samanborið við lyfleysu (tafla 9).

Tafla 9. Niðurstöður í 24. viku í samanburðarrannsókn með lyfleysu á dapagliflozini hjá sykursýkissjúklingum með eGFR ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Lyfleysa ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Grunngildi (meðaltal)	8,35	8,03
Breyting frá grunngildi ^b	-0,37	-0,03
Mismunur miðað við lyfleysu ^b (95% CI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Líkamsþyngd (kg)		
Grunngildi (meðaltal)	92,51	88,30
Breyting á prósentugildi frá grunngildi ^c	-3,42	-2,02
Mismunur á prósentugildi frá lyfleysu ^c (95% CI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformin eða metformin hýdróklóríð voru hluti af hefðbundinni meðferð hjá 69,4% sjúklinga í dapagliflozinhópnum og 64,0% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

^b Aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

^c Afleitt úr aðlöguðu grunngildi með aðferð minnstu fervika

* p<0,001

Sjúklingar með grunngildi HbA1c $\geq 9\%$

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

Niðurstöður með tilliti til hjarta, æða og nýrna

DECLARE (dapagliflozin effect on cardiovascular events) var alþjóðleg, fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu gerð til þess að ákvarða áhrif dapagliflozins samanborið við lyfleysu á hjarta og æðar þegar því var bætt við yfirstandandi bakgrunnsmeðferð. Sjúklingarnir voru allir með sykursýki af tegund 2 og voru annaðhvort með minnst tvo viðbótaráætluþætti á hjarta og æðar (aldur ≥ 55 ár hjá körlum eða ≥ 60 ár hjá konum, og eitt eða fleiri af blóðfituvandamálum, háþrýstingi eða yfirstandandi tóbaksnotkun) eða staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm.

Af 17.160 slembiröðuðum sjúklingum voru 6.974 (40,6%) með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm og 10.186 (59,4%) voru ekki með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm. 8.582 sjúklingum var slembiraðað og fengu dapagliflozin 10 mg og 8.578 fengu lyfleysu, og var fylgt eftir í 4,2 ár (miðgildi).

Meðalaldur þátttakenda í rannsókninni var 63,9 ár, 37,4% voru konur. Alls höfðu 22,4% verið með sykursýki í ≤ 5 ár, meðaltími frá greiningu var 11,9 ár. Meðalgildi HbA1c var 8,3% og meðal líkamsþyngdarstuðull var 32,1 kg/m².

Við upphaf voru 10,0% sjúklinga með sögu um hjartabilun. Meðalgildi eGFR var 85,2 ml/mín./1,73 m², 7,4% sjúklinga var með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² og 30,3% sjúklinga voru með micro- eða macroalbúmínimigu (UACR ≥ 30 til ≤ 300 mg/g (micro) eða > 300 mg/g (macro)).

Flestir sjúklinganna (98%) notuðu eitt eða fleiri sykursýkilyf við upphaf, þar með talið metformin (82%), insúlín (41%) og súlfonýlúrealif (43%).

Aðalendapunktur voru tíminn fram að fyrsta samsetta tilviki sem var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep, blóðþurrðarslag (MACE), og tíminn fram að fyrsta samsetta tilviki sem var sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms. Aukaendapunktur voru samsett tilvik varðandi nýru og dauðsfall af hvaða ástæðu sem er.

Alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar

Dapagliflozin 10 mg sýndi fram á jafngildi samanborið við lyfleysu fyrir samsett tilvik sem var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep eða blóðþurrðarslag (einhliða $p < 0,001$).

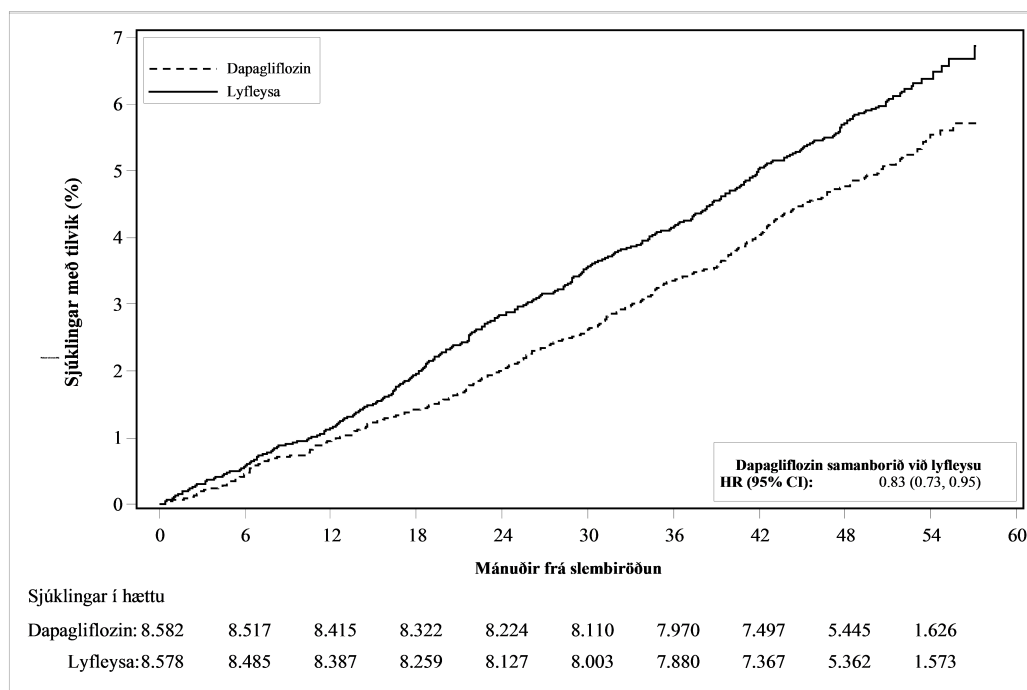
Hjartabilun eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms

Sýnt var fram á að dapagliflozin 10 mg var fremra lyfleysu í að koma í veg fyrir samsett tilvik sem var sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms (mynd 1).

Mismunur á meðferðaráhrifum var vegna sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartabilunar en enginn munur var á dauðsföllum af völdum hjarta- og æðasjúkdóma (mynd 2).

Kostir meðferðar með dapagliflozini fram yfir lyfleysu komu fram hjá sjúklingum með og án staðfests hjarta- og æðasjúkdóms, með eða án hjartabilunar við upphaf, og var í samræmi í öllum lykilundirhópum, þ.m.t. aldur, kyn, nýrnastarfsemi (eGFR) og svæði.

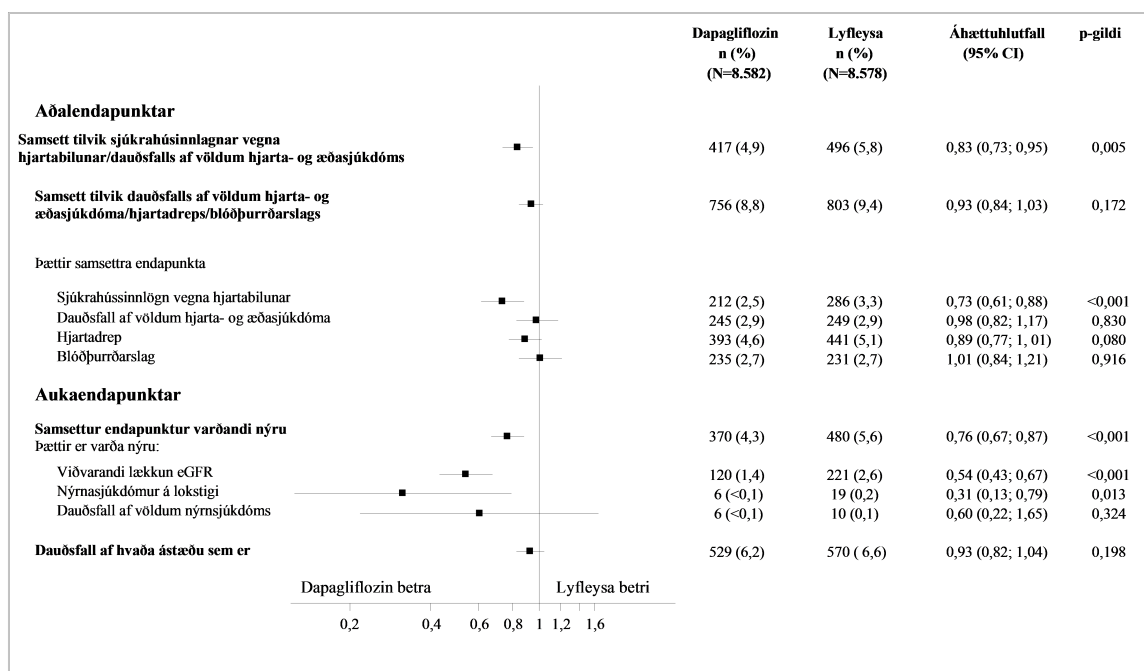
Mynd 1: Tími fram að fyrstu sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar eða dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms



Sjúklingar í hættu er fjöldi sjúklinga í hættu í upphafi tímabilsins.
HR=áhættuhlutfall CI=öryggisbil.

Niðurstöður aðal- og aukaendapunkta eru sýndar á mynd 2. Ekki var sýnt fram á yfirburði dapagliflozins yfir lyfleysu fyrir MACE ($p=0,172$). Samsettur endapunktur með tilliti til nýrna og dauðsfalla af hvaða ástæðu sem er var því ekki prófaður sem hluti af staðfestingarprófinu.

Mynd 2: Meðferðaráhrif fyrir aðalendapunkta og þá þætti sem þeir ná yfir, og aukaendapunkta og þætti sem þeir ná yfir



Samsettur endapunktur með tilliti til nýrna var skilgreindur sem: viðvarandi staðfest $\geq 40\%$ lækun eGFR í eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² og/eða nýrnasjúkdómur á lokastigi (kviðskilun ≥ 90 dagar eða nýrnaígræðsla, viðvarandi staðfest eGFR < 15 ml/mín./1,73 m²) og/eða dauðsfall vegna nýrnasjúkdóms eða hjarta- og æðasjúkdóms.

p-gildin eru tvíhliða. p-gildi fyrir aukaendapunktana og fyrir staka þætti eru óveruleg. Greining á tíma fram að fyrsta tilviki var gerð með Cox hlutfalla áhættulíkani. Fjöldi fyrstu tilvika fyrir staka þætti er raunverulegur fjöldi fyrstu tilvika fyrir hvern þátt og er ekki uppreiknað gildi fyrir fjölda tilvika fyrir samsettan endapunkt.

CI=öryggisbil.

Nýrnakvilli

Dapagliflozin dró úr tíðni tilvika samsetningarinnar staðfest viðvarandi eGFR lækun, nýrnasjúkdómur á lokastigi, dauðsfall af völdum nýrnasjúkdóms eða hjarta- og æðasjúkdóms. Mismunur á hópunum var vegna fækkunar tilvika varðandi nýru; viðvarandi eGFR lækun, nýrnasjúkdómur á lokastigi og dauðsfall vegna nýrnasjúkdóms (mynd 2).

Áhættuhlutfall (HR) fram að nýrnakvilla (viðvarandi eGFR lækun, nýrnasjúkdómur á lokastigi og dauðsfall af völdum nýrnasjúkdóms) var 0,53 (95% CI 0,43; 0,66) fyrir dapagliflozin samanborið við lyfleysu.

Til viðbótar dró dapagliflozin úr nýgengi viðvarandi albúmínsmigu (HR 0,79 [95% CI 0,72; 0,87]) og leiddi til þess að meira dró úr macroalbúmínsmigu (HR 1,82 [95% CI 1,51; 2,20]) samanborið við lyfleysu.

Hjartabilun

DAPA-HF rannsókn: Hjartabilun með skertu útfallsborti (LVEF $\leq 40\%$)

Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) var alþjóðleg, fjölsetra, slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með hjartabilun (New York Heart Association [NYHA] flokkar II-IV) með skertu útfallsbroti (útfallsbrot vinstri slegils [LVEF] $\leq 40\%$) til að ákvarða verkun dapagliflozins samanborið við lyfleysu, þegar því er bætt við hefðbundna bakgrunnsmeðferð, á tíðni dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms og versnandi hjartabilun.

Af 4.744 sjúklingum var 2.373 slembiraðað til að fá dapagliflozin 10 mg og 2.371 fékk lyfleysu og var miðgildi eftirfylgnitíma 18 mánuðir. Meðalaldur sjúklingaþýðis var 66 ár, 77% voru karlar.

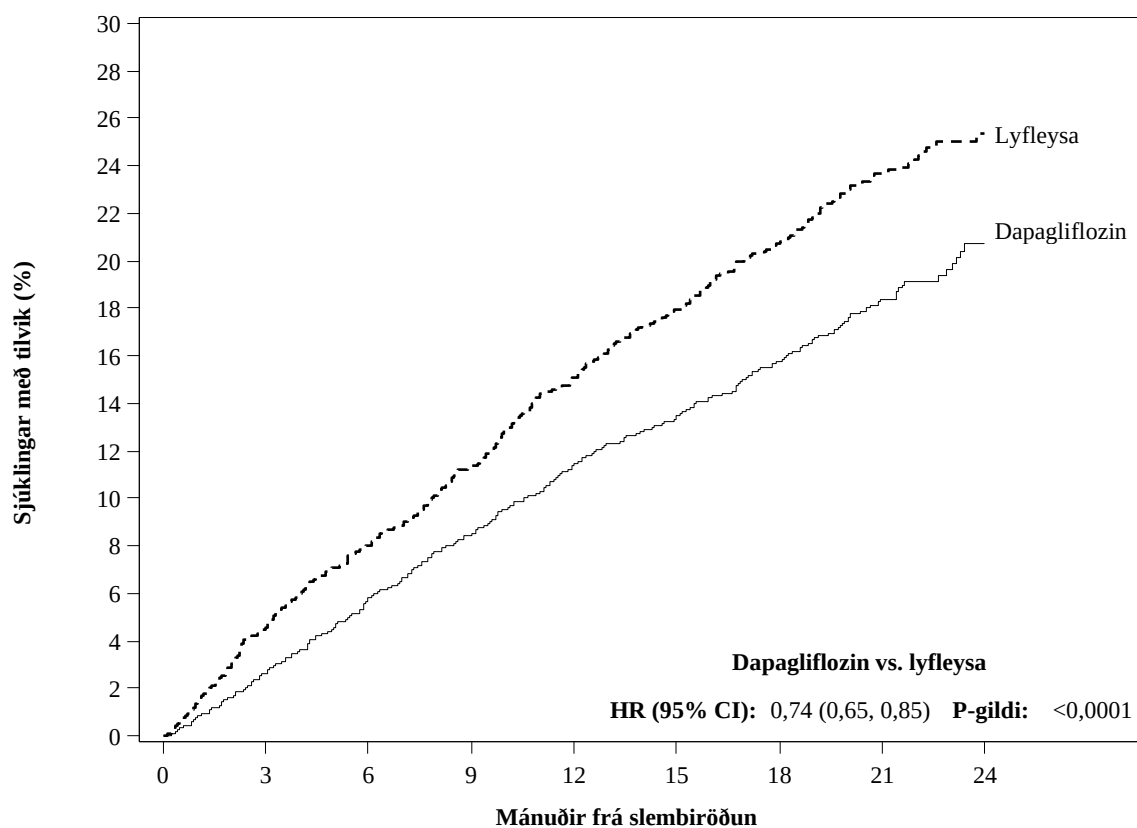
Við upphaf voru 67,5% sjúklinganna flokkaðir sem NYHA flokkur II, 31,6% sem flokkur III og 0,9% sem flokkur IV, miðgildi útfallsbrots vinstri slegils var 32%, 56% hjartabilananna voru vegna blóðþurrðar, 36% voru ekki vegna blóðþurrðar og 8% voru af óþekktum orsökum. Í báðum meðferðarhópum voru 42% sjúklinga með sögu um sykursýki af tegund 2 og til viðbótar töldust 3% sjúklinga í báðum hópum vera með sykursýki af tegund 2 byggt á $HbA1c \geq 6,5\%$ bæði við skráningu í rannsóknina og við slembiröðun. Sjúklingar fengu hefðbundna meðferð; 94% sjúklinga fengu ACE-hemil, angíótensínblokka eða angíótensín viðtaka-neprilýsín hemil (ARNI, 11%), 96% fengu betablokka, 71% fengu saltsteraviðtakablokka (MRA), 93% fengu þvagræsilyf og 26% voru með ígræðanlegt tæki (með hjartastillandi eiginleika).

Sjúklingar með $eGFR \geq 30$ ml/mín./1,73 m² við skráningu tóku þátt í rannsókninni. $eGFR$ var að meðaltali 66 ml/mín./1,73 m², hjá 41% sjúklinga var $eGFR < 60$ ml/mín./1,73 m² og hjá 15% var $eGFR < 45$ ml/mín./1,73 m².

Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms og versnandi hjartabilun

Dapagliflozin hafði yfirburði yfir lyfleysu hvað varðar að koma í veg fyrir samsetta aðalendapunktinn sem var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar eða bráðaheimsókn vegna hjartabilunar (HR 0,74 [95% CI 0,65; 0,85], $p < 0,0001$). Áhrifin sáust snemma og þau héldust út rannsóknina (mynd 3).

Mynd 3: Tími fram að fyrsta tilviki samsetningarinnar dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar eða bráðaheimsókn vegna hjartabilunar



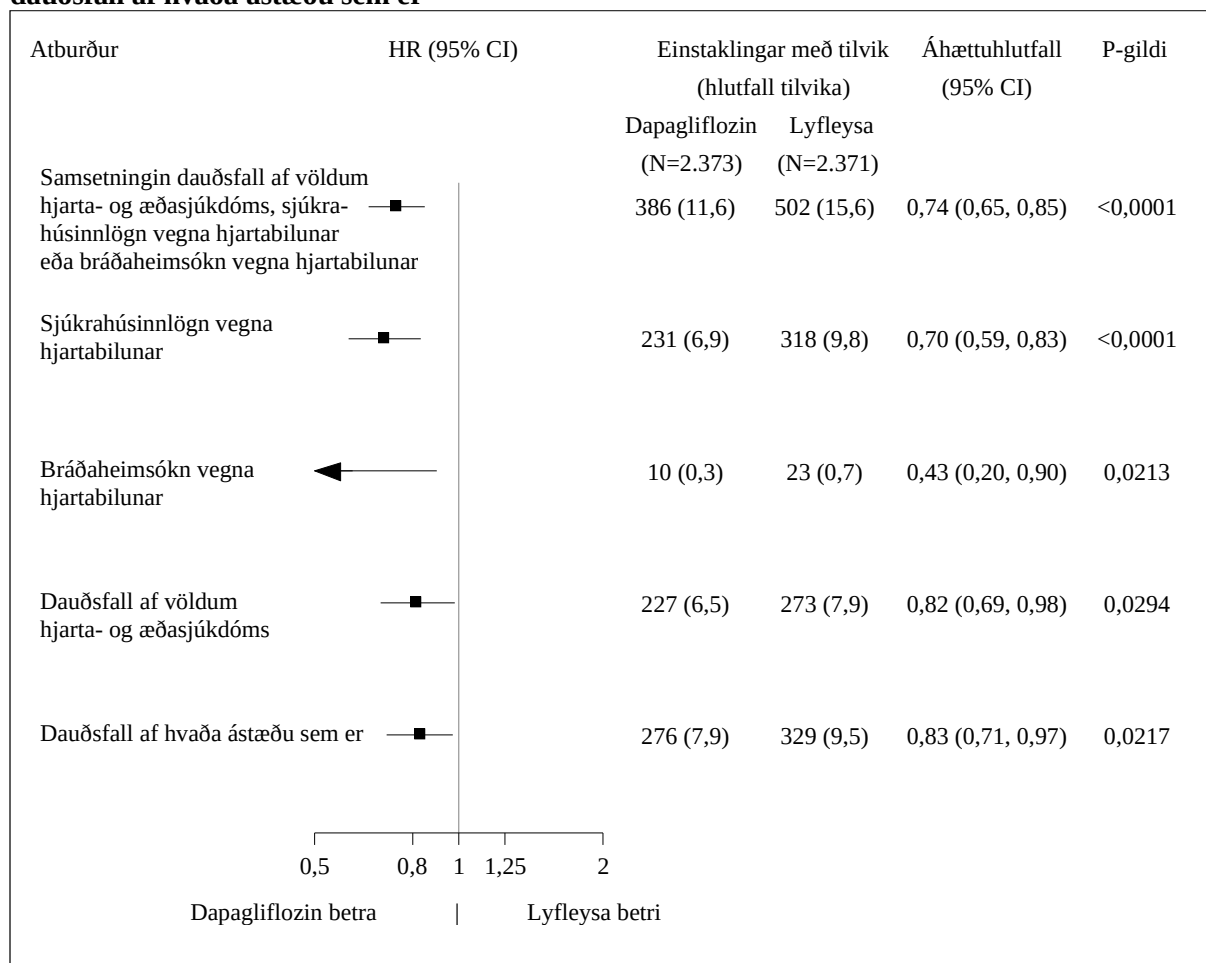
Sjúklingar í hættu

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

Bráðaheimsókn vegna hjartabilunar sem skilgreind sem skyndilegt, ófyrirséð, metið af lækni, t.d. á bráðadeild og sem þarfnaðist meðferðar við versnandi hjartabilun (annað en eingöngu aukning á þvagræsilyfjum til inntöku). Sjúklingar í hættu er fjöldi sjúklinga í hættu við upphaf tímabilsins.

Allir þrír þættir samsetta aðalendapunktsins áttu, hver fyrir sig, þátt í meðferðaráhrifunum (mynd 4). Um fáar bráðaheimsóknir vegna hjartabilunar var um að ræða.

Mynd 4: Meðferðaráhrif fyrir samsetta aðalendapunktinn, þá þætti sem hann nær yfir, og dauðsfall af hvaða ástæðu sem er



Bráðaeheimsókn vegna hjartabilunar sem skilgreind sem skyndilegt, ófyrirséð, metið af lækni, t.d. á bráðadeild og sem þarfnaðist meðferðar við versnandi hjartabilun (annað en eingöngu aukning á þvagræsilyfjum til inntöku). Fjöldi fyrstu tilvika fyrir staka þætti er raunverulegur fjöldi fyrstu tilvika fyrir stöku þættina og er ekki uppreiknað gildi fyrir fjölda tilvika fyrir samsettan endapunkt.

Hlutfall tilvika er sett fram sem fjöldi einstaklinga með tilvik á hver 100 sjúklingaár eftirfylgni.

p-gildi fyrir staka þætti og dauðsfall af hvaða ástæðu sem er eru óveruleg.

Dapagliflozin dró einnig úr heildarfjölda sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar (fyrstu og endurtekinna) og dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóms; í dapagliflozinhópnum voru 567 tilvik samanborið við 742 tilvik í lyfleysuhópnum (tíðnihlutfall 0,75 [95% CI 0,65; 0,88]; $p=0,0002$).

Ávinningur meðferðar með dapagliflozini sást hjá sjúklingum með hjartabilun, bæði með sykursýki af tegund 2 og án sykursýki. Dapagliflozin lækkaði samsetta aðalendapunktinn tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóms og versnandi hjartabilun og var áhættuhlutfall 0,75 (95% CI 0,63; 0,90) hjá sjúklingum með sykursýki og 0,73 (95% CI 0,60; 0,88) hjá sjúklingum sem voru ekki með sykursýki.

Ávinningur meðferðar með dapagliflozini fram yfir lyfleysu hvað varðar aðalendapunktinn var einnig í samræmi í öðrum lykilundirhópum, þ.m.t. samhliðameðferð við hjartabilun, nýrnastarfsemi (eGFR), aldur, kyn og landsvæði.

Niðurstöður frá sjúklingi – einkenni hjartabilunar

Meðferðaráhrif dapagliflozins á einkenni hjartabilunar voru metin með Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), sem magngreinir tíðni og alvarleika einkenna hjartabilunar, þ.m.t. þreytu, bjúg í útlimum, mæði og leguandköf (orthopnoea). Skorið er á bilinu 0 til 100, þar sem hærri tala þýðir betra heilsufarsástand.

Meðferð með dapagliflozini leiddi til tölfraðilega marktæks og klínískt mikilvægs ávinnings samanborið við lyfleysu hvað varðar einkenni hjartabilunar, mælt með breytingu á KCCQ-TSS frá upphafsgildi að mánuði 8, (árangurshlutfall 1,18 [95% CI 1,11; 1,26]; $p < 0,0001$). Bæði tíðni einkenna og alvarleiki einkenna áttu þátt í niðurstöðunum. Ávinningur sást bæði hvað varðar minni einkenni hjartabilunar og í því að koma í veg fyrir að einkenni hjartabilunar versni.

Í greiningum á þeim sem svöruðu meðferð (responder analyses) var hlutfall sjúklinga með klínískt mikilvæga bætingu á KCCQ-TSS frá upphafsgildi í mánuði 8, skilgreind sem 5 punktar eða meira, hærra hjá dapagliflozinhópnum samanborið við lyfleysu. Hlutfall sjúklinga með klínískt mikilvæga versnun, skilgreind sem 5 punktar eða meira, var lægra hjá dapagliflozinhópnum samanborið við lyfleysu. Ávinningur dapagliflozins hélst áfram þegar strangari markviðmiðunum var beitt fyrir stærri klínískt mikilvægar breytingar (tafla 10).

Tafla 10. Fjöldi og hlutfall sjúklinga með klínískt mikilvæga bætingu og versnun á KCCQ-TSS eftir 8 mánuði

Breyting frá grunnigildi eftir 8 mánuði:	Dapagliflozin 10 mg n ^a =2086	Lyfleysa n ^a =2062		
Bæting	n (%) bæting ^b	n (%) versun ^b	Líkindahlutfall ^c (95% CI)	p-gildi ^f
≥ 5 punktar	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 punktar	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 punktar	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Versnun	n (%) versun ^d	n (%) versun ^d	Líkindahlutfall ^e (95% CI)	p-gildi ^f
≥ 5 punktar	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001
≥ 10 punktar	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001

^a Fjöldi sjúklinga með KCCQ-TSS eða sem létust fyrir mánuð 8.

^b Fjöldi sjúklinga með bætingu sem var að minnsta kosti 5, 10 eða 15 punktar frá upphafsgildi. Sjúklingar sem létust fyrir gefinn tímapunkt eru taldir sem ekki bæting.

^c Fyrir bætingu er líkindahlutfall > 1 dapagliflozin 10 mg í hag.

^d Fjöldi sjúklinga með versnun sem var að minnsta kosti 5 eða 10 punktar frá upphafsgildi. Sjúklingar sem létust fyrir gefinn tímapunkt eru taldir sem versun.

^e Fyrir versnun er líkindahlutfall < 1 dapagliflozin 10 mg í hag.

^f p-gildi eru óveruleg.

Nýrnakvilli

Fá tilvik af samsetta endapunktinum með tilliti til nýrna komu fram (staðfest viðvarandi ≥ 50% eGFR lækkun, nýrnasjúkdómur á lokastigi eða dauðsfall af völdum nýrnasjúkdóms); tíðnin var 1,2% í dapagliflozinhópnum og 1,6% í lyfleysuhópnum.

DELIVER rannsókn: Hjartabilun með útfallsbroti vinstri slegils > 40%

DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure) var alþjóðleg, fjölsetra, slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum sem voru ≥ 40 ára með hjartabilun (NYHA flokkur II-IV) með útfallsbrots vinstri slegils > 40% og vísbendingu um hjartagalla, til að ákvarða verkun dapagliflozins samanborið við lyfleysu varðandi tíðni dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms og versnandi hjartabilunar.

Af 6.263 sjúklingum var 3.131 slembiraðað til að fá dapagliflozin 10 mg og 3.132 til að fá lyfleysu og var miðgildi eftirfylgnitíma 28 mánuðir. Í rannsókninni voru 654 (10%) sjúklingar með meðalbráða

hjartabilun (skilgreint sem slembun meðan á sjúkrahússinnlögn vegna hjartabilunar stóð eða innan 30 daga eftir útskrift). Meðalaldur sjúklingabýðis var 72 ár og 56% voru karlar.

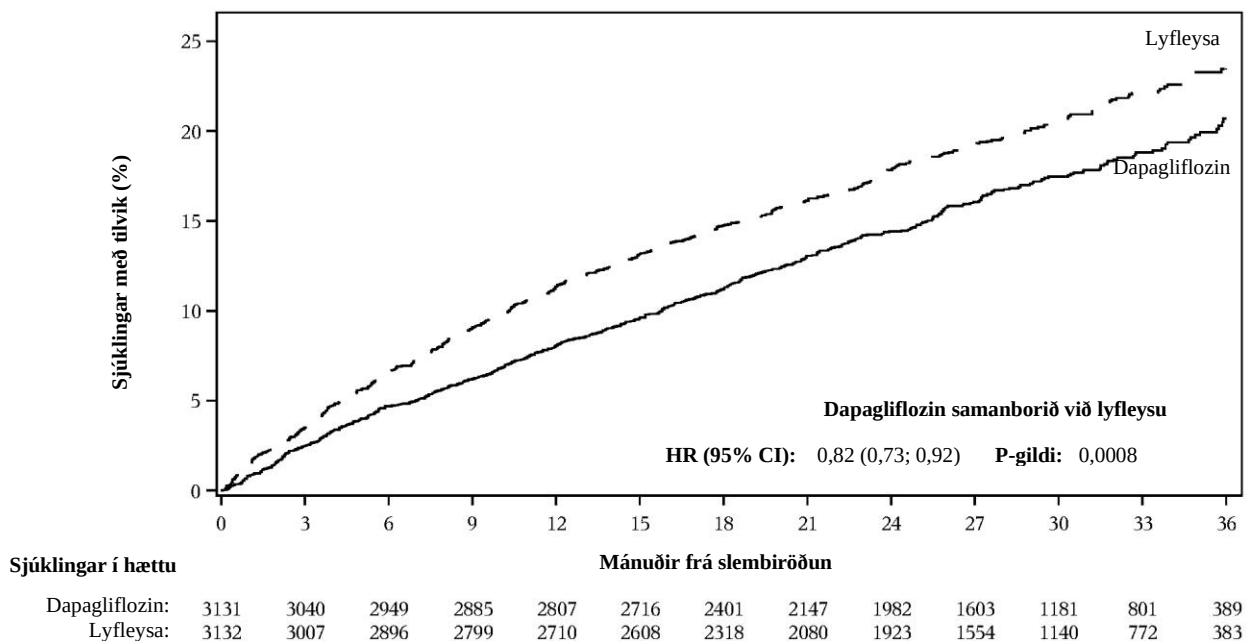
Við upphaf voru 75% sjúklinga flokkaðir sem NYHA flokkur II, 24% sem flokkur III og 0,3% sem flokkur IV. Miðgildi útfallsbrots vinstri slegils var 54%, 34% sjúklinganna voru með útfallsbrot vinstri slegils $\leq 49\%$, 36% voru með útfallsbrot vinstri slegils 50-59% og 30% voru með útfallsbrot vinstri slegils $\geq 60\%$. Í báðum meðferðarhópum voru 45% með sögu um sykursýki af tegund 2.

Grunnmeðferð var með ACE-hemli/angíótensínblokka/angíótensín viðtaka-neprilýsín hemli (77%), betablokkum (83%) þvagræsilyfjum (98%) og saltsteraviðtakablokkum (43%).

Meðal eGFR var 61 ml/mín./1,73 m², hjá 49% var eGFR < 60 ml/mín./1,73 m², hjá 23% var eGFR < 45 ml/mín./1,73 m² og hjá 3% var eGFR < 30 ml/mín./1,73 m².

Dapagliflozin hafði yfirburði yfir lyfleysu varðandi að draga úr tíðni samsetta aðalendapunktsins sem var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, sjúkrahússinnlögn vegna hjartabilunar eða bráðaheimsókn vegna hjartabilunar (HR 0,82 [95% CI 0,73; 0,92]; p=0,0008) (mynd 5).

Mynd 5: Tími fram að fyrsta tilviki samsetningarinnar dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, sjúkrahússinnlögn vegna hjartabilunar eða bráðaheimsókn vegna hjartabilunar

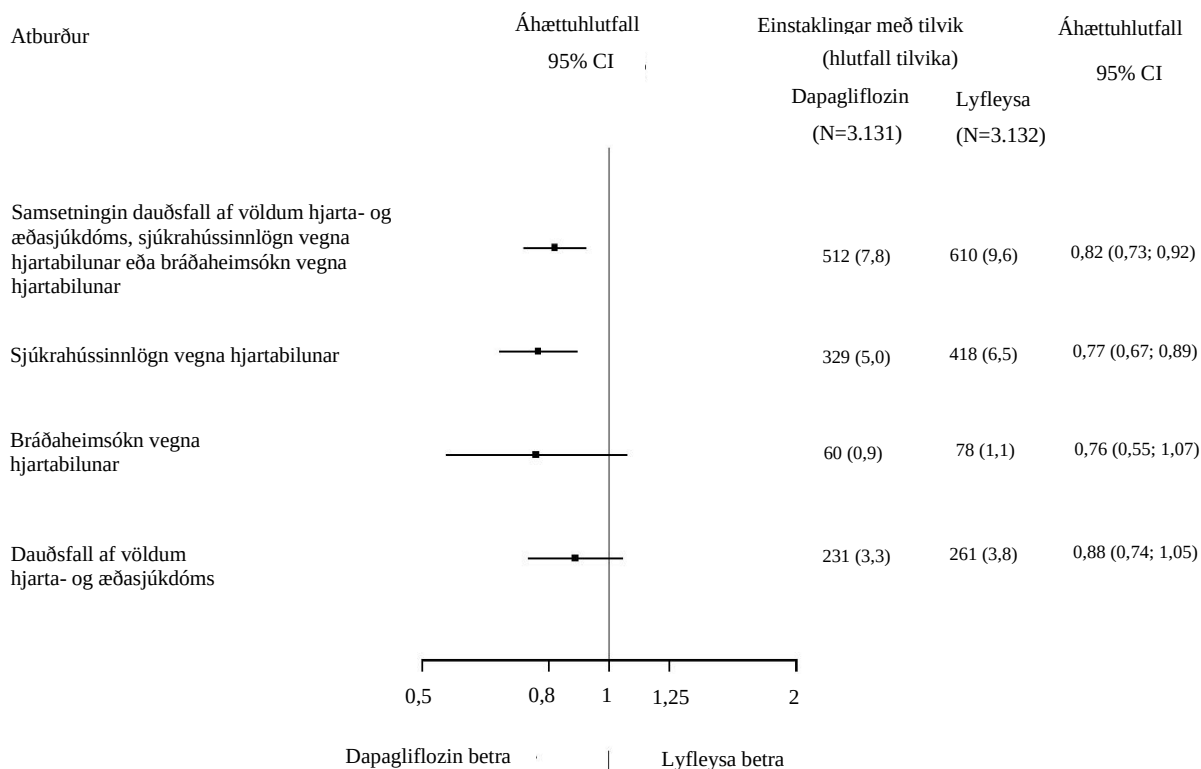


Bráðaheimsókn vegna hjartabilunar skilgreind sem skyndilegt, ófyrirséð, metið af lækni, t.d. á bráðadeild og sem þarfnaðist meðferðar við versnandi hjartabilun (annað en eingöngu aukning á þvagræsilyfjum til inntöku).

Sjúklingar í hættu er fjöldi sjúklinga í hættu við upphaf tímabilsins.

Mynd 6 sýnir framlag þriggja þátta samsetta aðalendapunktsins til meðferðaráhrifa.

Mynd 6: Meðferðaráhrif fyrir samsetta aðalendapunktinn og þá þætti sem hann nær yfir



Bráðaheimsókn vegna hjartabilunar sem skilgreind sem skyndilegt, ófyrirséð, metið af lækni, t.d. á bráðadeild og sem þarfnadist meðferðar við versnandi hjartabilun (annað en eingöngu aukning á þvagræsilyfjum til inntöku). Fjöldi fyrstu tilvika fyrir staka þætti er raunverulegur fjöldi fyrstu tilvika fyrir stöku þættina og er ekki uppreiknað gildi fyrir fjölda tilvika fyrir samsettan endapunkt. Hlutfall tilvika er sett fram sem fjöldi einstaklinga með tilvik á hver 100 sjúklingaár eftirfylgni. Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, sem þáttur í aðalendapunkti, var einnig prófað með formlegri villustýringu af gerð 1 sem aukaendapunktur.

Dapagliflozin hafði yfirburði yfir lyfleysu varðandi að draga úr heildarfjölda hjartabilana (skilgreint sem fyrsta og endurtekin sjúkráhússinnlög vegna hjartabilunar eða bráðaheimsóknir vegna hjartabilunar) og dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms; í dapagliflozinhópnum voru 815 tilvik samanborið við 1.057 tilvik í lyfleysuhópnum (tíðnihlutfall 0,77 [95% CI 0,67; 0,89]; $p=0,0003$).

Ávinningur meðferðar með dapagliflozini fram yfir lyfleysu hvað varðar aðalendapunktinn sást hjá undirhópum sjúklinga með útfallsbrots vinstri slegils $\leq 49\%$, $50-59\%$ og $\geq 60\%$. Áhrifin voru einnig í samræmi í öðrum lykilundirhópum sem voru flokkaðir eftir t.d. aldri, kyni, NYHA flokki, NT-proBNP gildi, hvort um var að ræða meðalbráða hjartabilun og sykursýki af tegund 2.

Niðurstöður frá sjúklingi – einkenni hjartabilunar

Meðferð með dapagliflozini leiddi til tölfræðilega marktæks ávinnings samanborið við lyfleysu varðandi einkenni hjartabilunar, mælt með breytingu á KCCQ-TSS frá upphafsgildi í mánuði 8 (árangurshlutfall 1,11 [95% CI 1,03; 1,21]; $p=0,0086$). Bæði tíðni einkenna og alvarleiki einkenna áttu þátt í niðurstöðunum.

Í greiningu á þeim sem svöruðu meðferð var hlutfall sjúklinga sem fundu fyrir miðlungs mikilli (≥ 5 punktar) eða mikilli (≥ 14 punktar) versnun á KCCQ-TSS frá upphafsgildi í mánuði 8, minna í dapagliflozinhópnum; 24,1% sjúklinga sem fékk dapagliflozin samanborið við 29,1% sem fékk lyfleysu fann fyrir miðlungs mikilli versnun (líkindahlutfall 0,78 [95% CI 0,64; 0,95]) og 13,5% sjúklinga sem fengu dapagliflozin samanborið við 18,4% sem fengu lyfleysu fundu fyrir mikilli versnun (líkindahlutfall 0,70 [95% CI 0,55; 0,88]). Hlutfall sjúklinga með litla eða miðlungs mikla bætingu (≥ 13 punktar) eða mikla bætingu (≥ 17 punktar) var það sama milli meðferðarhópa.

Hjartabilun í DAPA-HF og DELIVER rannsóknunum

Í heildargreiningu á DAPA-HF og DELIVER var áhættuhlutfallið fyrir dapagliflozin samanborið við lyfleysu í samsetta endapunktinum sem var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar eða bráðaheimsókn vegna hjartabilunar, 0,78 (95% CI 0,72; 0,85); $p < 0,0001$. Meðferðaráhrifin voru í samræmi í öllum útfallsbrots vinstri slegils undirhópum, útfallsbrots vinstri slegils dró ekki úr áhrifunum.

Í fyrirfram skilgreindri heildargreiningu á sjúklingum í DAPA-HF og DELIVER rannsóknunum, minnkaði dapagliflozin líkur á dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóms samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall 0,85 [95% CI 0,75; 0,96]; $p=0,0115$). Báðar rannsóknirnar áttu þátt í áhrifunum.

Langvinnur nýrnasjúkdómur

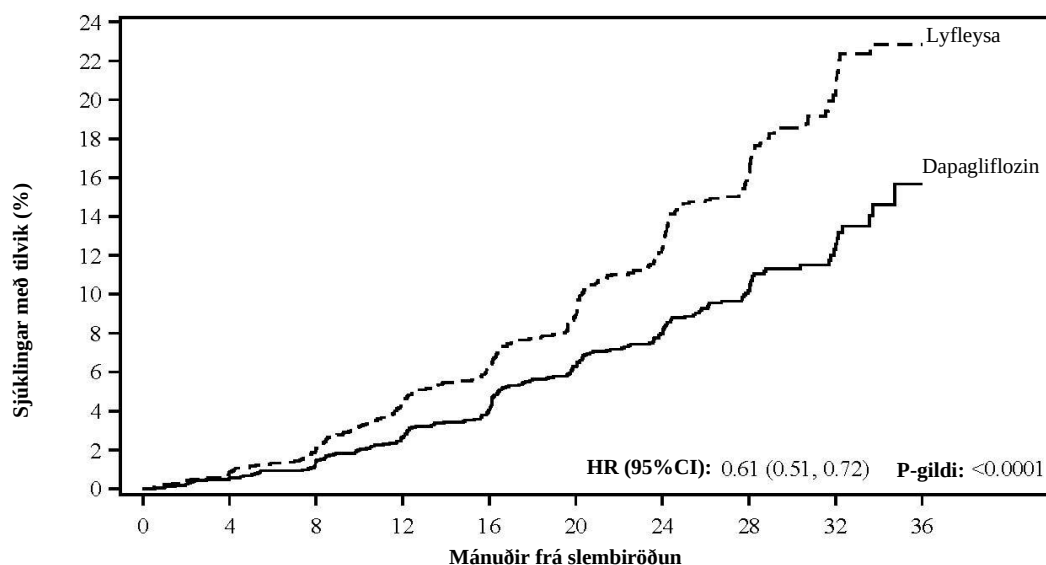
The Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) var alþjóðleg, fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm með $eGFR \geq 25$ til ≤ 75 ml/mín./1,73 m² og albúmínmigu (UACR ≥ 200 og ≤ 5.000 mg/g) til að ákvarða verkun dapagliflozins samanborið við lyfleysu, þegar því er bætt við hefðbundna bakgrunnsmeðferð, á nýgengi samsetta endapunktsins $\geq 50\%$ viðvarandi lækkun á eGFR, nýrnasjúkdómur á lokastigi (skilgreint sem viðvarandi $eGFR < 15$ ml/mín./1,73 m², langvarandi skilunarmeðferð eða nýrnaígræðsla), dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms eða nýrnasjúkdóms.

Af 4.304 sjúklingum var 2.152 slembiraðað til að fá dapagliflozin 10 mg og 2.152 fékk lyfleysu og var miðgildi eftirfylgnitíma 28,5 mánuðir. Meðferð var haldið áfram ef $eGFR$ fór undir 25 ml/mín./1,73 m² meðan á rannsókninni stóð og halda mátti henni áfram þó þörf væri á skilun.

Meðalaldur sjúklingaþýðis var 61,8 ár, 66,9% voru karlar. Við upphaf var $eGFR$ var að meðaltali 43,1 ml/mín./1,73 m², og miðgildi UACR var 949,3 mg/g, 44,1% sjúklinga voru með $eGFR$ 30 til < 45 ml/mín./1,73 m² og 14,5% voru með $eGFR < 30$ ml/mín./1,73 m². 67,5% sjúklinga voru með sykursýki af tegund 2. Sjúklingar fengu hefðbundna meðferð; 97,0% sjúklinga fengu ACE-hemil eða angíótensínblokka.

Rannsókninni var hætt snemma vegna verkunar áður en kom til fyrirhugaðrar greiningar samkvæmt tilmælum frá sjálfstæðu eftirlitsnefndinni (Data Monitoring Committee). Dapagliflozin hafði yfirburði yfir lyfleysu hvað varðar að koma í veg fyrir samsetta aðalendapunktinn sem var $\geq 50\%$ viðvarandi lækkun á eGFR, nýrnasjúkdómur á lokastigi, dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms eða nýrnasjúkdóms. Byggt á Kaplan-Meier grafi fyrir tíma fram að fyrsta tilviki samsetta aðalendapunktsins, voru meðferðaráhrif sýnileg frá og með 4. mánuði og þau héldust út rannsóknina (mynd 7).

Mynd 7: Tími fram að fyrsta tilviki fyrsta samsetta aðalendapunktsins, $\geq 50\%$ viðvarandi lækkun á eGFR, nýrnasjúkdómur á lokastigi, dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms eða nýrnasjúkdóms



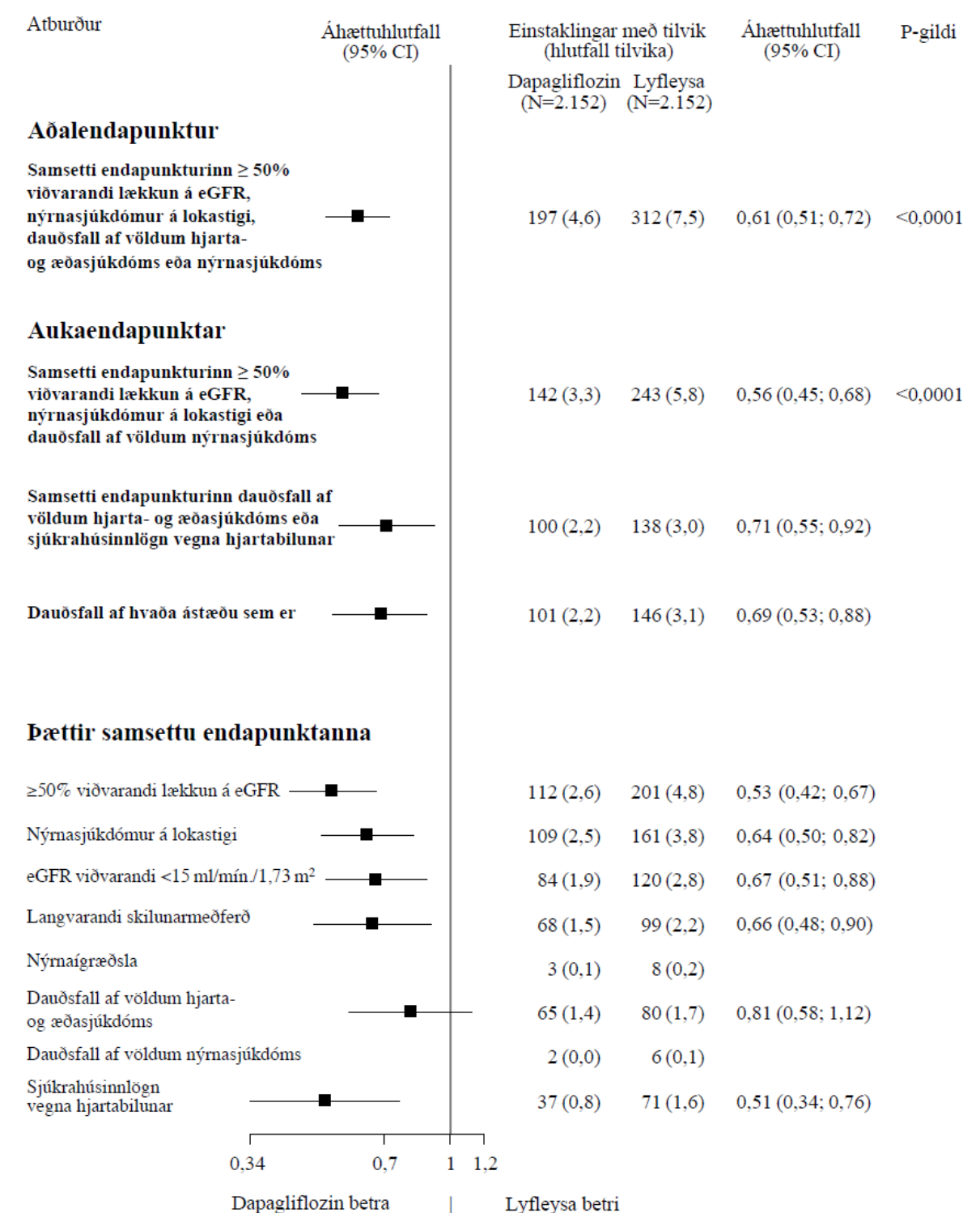
Sjúklingar í hættu

Dapagliflozin:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Lyfleysa:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Sjúklingar í hættu er fjöldi sjúklinga í hættu við upphaf tímabilsins.

Allir fjórir þættir samsetta aðalendapunktsins áttu, hver fyrir sig, þátt í meðferðaráhrifunum. Dapagliflozin lækkaði einnig nýgengi samsetta endapunktsins $\geq 50\%$ viðvarandi lækkun á eGFR, nýrnasjúkdómur á lokastigi, dauðsfall af völdum nýrnasjúkdóms, og samsetta endapunktsins dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms og sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar. Meðferð með dapagliflozini jók heildarlífun hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm með marktæka lækkun á tíðni dauðsfalla af hvaða ástæðu sem er (mynd 8).

Mynd 8: Meðferðaráhrif fyrir samsetta aðal- og aukaendapunktinn, þá þætti sem þeir ná yfir, og dauðsfall af hvaða ástæðu sem er



Fjöldi fyrstu tilvika fyrir staka þætti er raunverulegur fjöldi fyrstu tilvika fyrir stöku þættina og er ekki uppreiknað gildi fyrir fjölda tilvika fyrir samsettan endapunkt.

Hlutfall tilvika er sett fram sem fjöldi einstaklinga með tilvik á hver 100 sjúklingaár eftirfylgni.

Mat á áhættuhlutfalli eru ekki tilgreint fyrir undirhópa sem eru með færri en 15 tilvik samtals í báðum hópunum.

Ávinningur meðferðar með dapagliflozini var stöðugur hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm með sykursýki af tegund 2 og án sykursýki. Dapagliflozin lækkaði samsetta aðalendapunktinn $\geq 50\%$ viðvarandi lækkun á eGFR, nýrnasjúkdómur á lokastigi, dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms eða nýrnasjúkdóms og var áhættuhlutfall 0,64 (95% CI 0,52; 0,79) hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og 0,50 (95% CI 0,35; 0,71) hjá sjúklingum sem voru ekki með sykursýki.

Ávinningur meðferðar með dapagliflozini fram yfir lyfleysu hvað varðar aðalendapunkturinn var einnig í samræmi í öðrum lykilundirhópum, þ.m.t. eGFR, aldur, kyn og landsvæði.

Börn

Sykursýki af tegund 2

Í klínískri rannsókn hjá börnum og unglingum á aldrinum 10-24 ára með sykursýki af tegund 2, var 39 sjúklingum slembiraðað til að fá dapagliflozin 10 mg og 33 fengu lyfleysu, sem viðbót við metformin, insúlín eða bæði metformin og insúlín. Við slembiröðun voru 74% sjúklinganna < 18 ára. Aðlöguð meðalbreyting á HbA1c fyrir dapagliflozin miðað við lyfleysu frá upphafsgildi að viku 24 var -0,75% (95% CI -1,65; 0,15). Í aldurshópnum < 18 ára var aðlöguð meðalbreyting á HbA1c fyrir dapagliflozin miðað við lyfleysu -0,59% (95 % CI -1,66; 0,48). Í aldurshópnum ≥ 18 ára var meðalbreyting á HbA1c frá upphafsgildi -1,52% í dapagliflozinhópnum (n=9) og 0,17% í lyfleysuhópnum (n=6). Verkun og öryggi voru svipuð því sem sést hjá fullorðnum sem eru meðhöndlaðir með dapagliflozini. Öryggi og þol voru enn fremur staðfest í 28-víkna framlengingu á rannsókninni.

Hjartabilun og langvinnur nýrnasjúkdómur

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á dapagliflozini hjá öllum undirhópum barna við að koma í veg fyrir hjartatilvik hjá sjúklingum með langvarandi hjartabilun og sem meðferð við langvinnum nýrnasjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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

Dreifing

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

Línulegt samband

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

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Við jafnvægi (20 mg af dapagliflozini einu sinni á sólarhring í 7 daga), var meðalútsetning fyrir dapagliflozini, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og vægt, miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi (ákvarðað með úthreinsun iohexols úr plasma), 32%, 60%, og 87% hærri, talið í sömu röð, en hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 og eðlilega nýrnastarfsemi. Útskilnaður glúkósa í þvagi eftir 24-klst. við jafnvægi var mjög háður nýrnastarfsemi og 85, 52, 18 og 11 g af glúkósa/sólarhring voru skilin út hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 og eðlilega, vægt skerta, miðlungsmikið skerta og verulega skerta nýrnastarfsemi, talið í sömu röð. Áhrif blóðskilunar á útsetningu fyrir dapagliflozini eru ekki þekkt. Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á altæka útsetningu voru metin í lyfjahvarfalíkani þýðis. Í samræmi við fyrri niðurstöður spáði líkanið að AUC væri herra hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, og var ekki þýðingarmikill munur hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm og sykursýki af tegund 2 og án sykursýki.

Skert lifrarstarfsemi

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

Aldraðir (≥ 65 ára)

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

Börn

Lyfjahvörf og lyfhrif (sykurmiga) hjá börnum með sykursýki af tegund 2 á aldrinum 10-17 ára voru svipuð og sáust hjá fullorðnum með sykursýki af tegund 2.

Kyn

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

Kynþáttur

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

Líkamsþyngd

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Eiturverkanir á æxlun og þroska

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

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

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460i)

Laktósi

Krospóvídón (E1202)

Kísiltvíoxíð (E551)

Magnesiumsterat (E470b)

Filmuhúð

Pólývínýl alkóhól (E1203)

Títantvíoxíð (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talkúm (E553b)
Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál-þynnur

Forxiga 5 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkningar með 14, 28 og 98 filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum dagatalsþynnum.
Pakkningar með 30x1 og 90x1 filmuhúðaðri töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Forxiga 10 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkningar með 14, 28 og 98 filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum dagatalsþynnum.
Pakkningar með 10x1, 30x1 og 90x1 filmuhúðaðri töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Forxiga 5 mg filmuhúðaðar töflur

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

Forxiga 10 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/795/006 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/007 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/008 98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/009 30 x 1 (stakskammta) filmuhúðuð tafla
EU/1/12/795/010 90 x 1 (stakskammta) filmuhúðuð tafla
EU/1/12/795/011 10 x 1 (stakskammta) filmuhúðuð tafla

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. nóvember 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. ágúst 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

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

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

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

• Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA 5 mg

1. HEITI LYFS

Forxiga 5 mg filmuhúðaðar töflur
dapagliflozin

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðaðar töflur

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

forxiga 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Forxiga 5 mg töflur
dapagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

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

1. HEITI LYFS

Forxiga 5 mg töflur
dapagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Mánudagur Þriðjudagur Miðvikudagur Fimmtudagur Föstudagur Laugardagur Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTIR UMBÚÐUM

YTRI ASKJA 10 mg

1. HEITI LYFS

Forxiga 10 mg filmuhúðaðar töflur
dapagliflozin

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðaðar töflur

10x1 filmuhúðuð tafla
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30x1 filmuhúðuð tafla
90x1 filmuhúðuð tafla
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/795/006 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/007 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/008 98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/009 30 x 1 (stakskammta) filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/010 90 x 1 (stakskammta) filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/795/011 10 x 1 (stakskammta) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

forxiga 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Forxiga 10 mg töflur
dapagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

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

1. HEITI LYFS

Forxiga 10 mg töflur
dapagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Mánudagur Þriðjudagur Miðvikudagur Fimmtudagur Föstudagur Laugardagur Sunnudagur

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Forxiga 5 mg filmuhúðaðar töflur

Forxiga 10 mg filmuhúðaðar töflur

dapagliflozin

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Forxiga og við hverju það er notað

Upplýsingar um Forxiga

Forxiga inniheldur virka efnið dapagliflozin. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast hemlar samflutningspróteins natríumglúkósa 2 (SGLT2 hemlar). Lyfin verka með því að blokka SGLT2 próteinið í nýrunum. Með því að blokka próteinið eru blóðsykur (glúkósi), salt (natríum) og vatn fjarlægð úr líkamanum með þvagi.

Við hverju Forxiga er notað

Forxiga er notað til að meðhöndla:

- **Sykursýki af tegund 2**
 - hjá fullorðnum og börnum 10 ára og eldri.
 - ef ekki er hægt að hafa stjórn á sykursýki af tegund 2 með mataræði og hreyfingu.
 - hægt er að nota Forxiga eingöngu eða með öðrum lyfjum við sykursýki.
 - Mikilvægt er að fylgja áfram þeim ráðleggingum varðandi mataræði og hreyfingu sem þú hefur fengið hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.
- **Hjartabilun**
 - hjá fullorðnum (18 ára og eldri) þegar hjartað dælir ekki blóði eins vel og það á að gera.
- **Langvinnan nýrnasjúkdóm**
 - hjá fullorðnum með skerta nýrnastarfsemi.

Hvað er sykursýki af tegund 2 og hvernig hjálpar Forxiga?

- Í sykursýki af tegund 2 framleiðir líkaminn ekki nóg af insúlíni eða getur ekki notað almennilega það insúlín sem hann framleiðir. Þetta veldur miklu magni af sykri í blóði. Þetta getur leitt til alvarlegra vandamála, til dæmis hjarta- og nýrnasjúkdóma, blindu og lélegs blóðflæðis í hand- og fótleggjum.
- Forxiga verkar með því að fjarlægja umframsykur úr líkamanum. Það getur einnig hjálpað til við að koma í veg fyrir hjartasjúkdóma.

Hvað er hjartabilun og hvernig hjálpar Forxiga?

- Þessi tegund hjartabilunar kemur fram þegar hjartað dælir ekki eins miklu blóði til lungna og annarra hluta líkamans og það ætti að gera. Þetta getur leitt til alvarlegra sjúkdóma og sjúkrahúsinnlagnar.
- Algengustu einkenni hjartabilunar eru mæði, þreyta eða mikil þreyta sem er alltaf til staðar, og ökklabjúgur.
- Forxiga hjálpar til við að vernda hjartað frá versnun og dregur úr einkennum. Það getur dregið úr þörf fyrir sjúkrahúsinnlögn og getur hjálpað sumum sjúklingum að lifa lengur.

Hvað er langvinnur nýrnasjúkdómur og hvernig hjálpar Forxiga?

- Þegar þú ert með langvinnan nýrnasjúkdóm geta nýrun hætt að virka smám saman. Þetta þýðir að nýrun geta ekki hreinsað og síað blóðið eins og þau eiga að gera. Skert nýrnastarfsemi getur leitt til alvarlegra sjúkdóma og sjúkrahúsinnlagnar.
- Forxiga hjálpar til við að vernda nýrun frá því að hætta að virka. Það getur hjálpað sumum sjúklingum að lifa lengur.

2. Áður en byrjað er að nota Forxiga

Ekki má nota Forxiga

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Hafðu samband við lækinn eða næsta sjúkrahús tafarlaust

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki:

- Ef þú ert með sykursýki og fram kemur ógleði eða uppköst, kviðverkur, mikill þorsti, hröð og djúp öndun, ringlun, óvanaleg syfja eða þreyta, sæt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragði í munni, eða breytt lykt af þvagi eða svita eða hratt þyngdartap.
- Einkennin hér fyrir ofan geta verið merki um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki – mjög sjaldgæft en alvarlegt, stundum lífshættulegt ástand sem getur komið fram við sykursýki vegna aukins magns ketóna í þvagi eða blóði, sem kemur fram í rannsóknum.
- Hætta á að ketónblóðsýring komi fram getur aukist við langvarandi föstu, mikla áfengisneyslu, ofþornun, ef insúlínskammtar eru minnkaðir skyndilega eða ef insúlínþörf eykst vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda.
- Þegar þú færð meðferð með Forxiga getur ketónblóðsýring af völdum sykursýki komið fram jafnvel þótt blóðsykurinn sé innan eðlilegra marka.

Ef þig grunar að þú sért með ketónblóðsýringu af völdum sykursýki skaltu strax hafa samband við lækni eða næsta sjúkrahús og hætta töku lyfsins.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng:

- Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms ásamt hita eða almennum lasleika. Þetta gætu verið einkenni mjög sjaldgæfrar en alvarlegrar eða jafnvel lífshættulegrar sýkingar sem kallast drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep, sem eyðileggur vefinn undir húðinni. Drepmyndandi fellsbólga verður að meðhöndla tafarlaust.

Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Forxiga er notað:

- ef þú ert með sykursýki af tegund 1 – tegund sykursýki sem kemur yfirleitt fram á unga aldri og líkaminn framleiðir ekkert insúlín. Forxiga á ekki að nota til að meðhöndla þetta sjúkdómsástand.
- ef þú ert með sykursýki og ert með nýrnasjúkdóm – lækinn gæti beðið þig um að taka viðbótarlyf eða annað lyf til að hafa stjórn á blóðsykrinum.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm – lækinn gæti látið þig byrja á minni skammti.

- ef þú notar blóðþrýstingslækkandi lyf og ert með sögu um lágan blóðþrýsting. Frekari upplýsingar má finna hér fyrir neðan í „Notkun annarra lyfja samhliða Forxiga“.
- ef þú ert með mjög mikinn sykur í blóði sem getur valdið vökvaskorti (mikið vökvatap). Hugsanleg einkenni vökvaskorts eru talin upp í kafla 4. Segðu læknum frá því, áður en þú tekur Forxiga, ef þú ert með eitthvert þessara einkenna.
- ef þú ert með eða færð ógleði, uppköst eða hita eða ef þú getur ekki borðað eða drukkið. Þetta getur valdið vökvaskorti. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að taka Forxiga þangað til þér batnar, til að koma í veg fyrir vökvaskort.
- ef þú færð oft þvagfærasýkingar.

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

Sykursýki og umhirða fóta

Ef þú ert með sykursýki er mikilvægt að skoða fætuna reglulega og fylgja öllum öðrum ráðleggingum varðandi umhirðu fóta sem heilbrigðisstarfsmaður hefur gefið þér.

Glúkósi í þvagi

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

Börn og unglingar

Nota má Forxiga hjá börnum 10 ára og eldri við sykursýki af tegund 2. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi hjá börnum yngri en 10 ára.

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

Notkun annarra lyfja samhliða Forxiga

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

Segðu læknum sérstaklega frá því:

- ef þú tekur lyf sem losar vatn úr líkamanum (þvagræsilyf).
- ef þú tekur önnur lyf sem draga úr blóðsykursmagni, eins og insúlín eða súlfónýlúrealyf. Læknirinn gæti minnkað skammta þessara lyfja til að koma í veg fyrir að blóðsykursmagn verði of lágt (blóðsykursfall).
- ef þú tekur litíum vegna þess að Forxiga getur lækkað magn litíums í blóði.

Meðganga og brjóstagjöf

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

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

Akstur og notkun véla

Forxiga hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Notkun lyfsins með öðrum lyfjum sem kallast súlfónýlúrealyf eða insúlíni, getur valdið of lágu blóðsykri (blóðsykursfalli) sem getur valdið einkennum eins og skjálfta, svitamyndun og breytingum á sjón, og geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Ekki aka eða nota verkfæri eða vélar ef þig sundlar meðan þú tekur Forxiga.

Forxiga inniheldur laktósa

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

3. Hvernig nota á Forxiga

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

Hve mikið á að taka

- Ráðlagður skammtur er ein 10 mg tafla dag hvern.
- Lækinn getur látið þig byrja á að taka 5 mg skammt ef þú ert með lifrарvandamál.
- Lækinn ávísar þeim styrkleika sem hæfir þér.

Taka lyfsins

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

Lækinn gæti ávísað Forxiga ásamt öðrum lyfjum. Mundu eftir að taka þau lyf eins og lækinn hefur mælt fyrir um. Þetta hjálpar til við að ná sem bestum heilsufarslegum árangri.

Mataræði og hreyfing getur stuðlað að því að blóðsykurinn nýtist betur. Ef þú ert með sykursýki er mikilvægt að fara eftir áætlun um mataræði og hreyfingu sem lækinn hefur ráðlagt meðan á töku Forxiga stendur.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

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

Ef gleymist að taka Forxiga

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

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

Ef hætt er að nota Forxiga

Ekki hætta að taka Forxiga án þess að ráðfæra þig við lækinn fyrst. Ef þú ert með sykursýki gæti blóðsykurinn hækkað ef þú tekur ekki lyfið.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

- **ofnæmisbjúgur**, kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum).
Þetta eru einkenni ofnæmisbjúgs:
- þroti í andliti, tungu eða hálsi
- erfiðleikar við að kyngja
- ofsakláði og öndunarerfiðleikar.
- **ketónblóðsýring** – mjög sjaldgæf hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).
Þetta eru einkenni ketónblóðsýringar (sjá einnig kafla 2 Varnaðarorð og varúðarreglur):
- aukið magn ketóna í þvagi eða blóði
- ógleði eða uppköst
- kviðverkur
- mikill þorsti
- hröð og djúp öndun
- ringlun
- óvenjuleg syfja eða þreyta
- sæt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragði í munni eða breytt lykt af þvagi eða svita
- hratt þyngdartap

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

- **dreppmyndandi fellsbólga í spöng** eða Fourniers drep, alvarleg mjúkvæfssýking kynfæra eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms, kemur örsjaldan fyrir.

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

- **þvagfærasýking**, algeng aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
Þetta eru einkenni alvarlegrar þvagfærasýkingar:
- hiti og/eða kuldahrollur
- sviðatilfinning við þvaglát
- verkur í baki eða síðu.

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

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

- **lágt blóðsykursmagn** (blóðsykursfall), mjög algeng aukaverkun (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá sjúklingum með sykursýki sem taka lyfið með súlfónýlúrealyfi eða insúlíni.
Þetta eru einkenni lágs blóðsykurs:
- skjálfti, svitamyndun, mikill kvíði, hraður hjartsláttur
- hungurtilfinning, höfuðverkur, sjónbreytingar
- skapbreytingar eða ringl.

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

Aðrar aukaverkanir við töku Forxiga:

Algengar

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

- minni kreatínínhreinsun í nýrum (kemur fram í rannsóknum) í upphafi meðferðar
- sundl
- útbrot

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

- of mikið vökvatap (vökvaskortur, einkenni geta verið mikill munnþurrkur eða klísturstilfinning í munni, lítil eða engin þvaglát eða hraður hjartsláttur)
- þorsti
- hægðatregða
- þvaglát að nóttu til
- munnþurrkur
- þyngdartap
- aukning kreatíníns (kemur fram í blóðrannsóknum) í upphafi meðferðar
- aukning þvagsýru (kemur fram í blóðrannsóknum)

Koma örsjaldan fyrir

- nýrnabólga (píplu- og millivefsnýrnabólga)

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Forxiga

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni eða öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Forxiga inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dapagliflozin.
Hver Forxiga 5 mg filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 5 mg af dapagliflozini.
Hver Forxiga 10 mg filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 10 mg af dapagliflozini.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - töflukjarni: örkristallaður sellulósi (E460i), laktósi (mjólkursykur) (sjá kafla 2 „Forxiga inniheldur laktósa“), krosópóvídón (E1202), kísiltvíoxíð (E551), magnesíumsterat (E470b).
 - filmuhúð: pólývínýl alkóhól (E1203), títantvíoxíð (E171), makrogol 3350 (E1521), talkúm (E553b), gult járnóxið (E172).

Lýsing á útliti Forxiga og pakkingastærðir

Forxiga 5 mg filmuhúðaðar töflur eru gular og kringlóttar og 0,7 cm í þvermál. Þær eru með „5“ á annarri hliðinni og „1427“ á hinni.

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
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 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

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 (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir dapagliflozin eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um rauðkornadreyra úr útgefnum vísindagreinum og aukaverkanatilkynningum, og í ljósi líklegs verkunarmáta, telur PRAC að fyrir liggi fullnægjandi gögn til að réttlæta orsakasamhengi milli dapagliflozins og rauðkornadreyra. PRAC ályktaði að uppfæra skyldi lyfjaupplýsingar lyfja sem innihalda dapagliflozin í samræmi við þetta.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir dapagliflozin telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda dapagliflozin sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.