

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dapagliflozin Viatris 5 mg filmdrasjerte tablett
Dapagliflozin Viatris 10 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dapagliflozin Viatris 5 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg dapagliflozin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 5 mg tablett inneholder 24 mg laktose.

Dapagliflozin Viatris 10 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg dapagliflozin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 10 mg tablett inneholder 48 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

Dapagliflozin Viatris 5 mg filmdrasjert tablett

Gulfarget, rund, bikonveks filmdrasjert tablett med en diameter på ca. 7,2 mm. Preget med '5' på den ene siden og uten innpreging på den andre siden.

Dapagliflozin Viatris 10 mg filmdrasjert tablett

Gulfarget, diamantformet, bikonveks filmdrasjert tablett med mål på ca. 11 x 8 mm. Preget med '10' på den ene siden og uten innpreging på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Diabetes mellitus type 2

Dapagliflozin Viatris er indisert til voksne og barn 10 år og eldre til behandling av utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2, som tillegg til diett og fysisk aktivitet

- som monoterapi når metformin er uhensiktsmessig på grunn av intoleranse.
- som tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes mellitus type 2.

For resultater fra studier med henblikk på kombinasjonsbehandlinger, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære og renale hendelser samt undersøkte populasjoner, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

Hjertesvikt

Dapagliflozin Viatris er indisert til voksne for behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejectionsfraksjon.

Kronisk nyresykdom

Dapagliflozin Viatris er indisert til voksne for behandling av kronisk nyresykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Diabetes mellitus type 2

Den anbefalte dosen er 10 mg dapagliflozin én gang daglig.

Når dapagliflozin blir brukt i kombinasjon med insulin eller et insulinstimulerende legemiddel slik som et sulfonylurea-derivat, kan en lavere dose insulin eller insulinstimulerende legemiddel vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjertesvikt

Den anbefalte dosen er 10 mg dapagliflozin én gang daglig.

Dapagliflozin ble gitt sammen med andre behandlinger mot hjertesvikt i DAPA-HF-studien (se pkt. 5.1).

Kronisk nyresykdom

Den anbefalte dosen er 10 mg dapagliflozin én gang daglig.

Dapagliflozin ble gitt sammen med andre behandlinger mot kronisk nyresykdom i DAPA-CKD-studien (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig basert på nyrefunksjon.

På grunn av begrenset erfaring er det ikke anbefalt å starte behandling med dapagliflozin hos pasienter med GFR < 25 ml/min.

Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 er den glukosesenkende effekten av dapagliflozin redusert når glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) reduseres til under 45 ml/min, og er sannsynligvis fraværende ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hvis GFR reduseres til under 45 ml/min skal det også vurderes ekstra glukosesenkende behandling hos pasienter med diabetes mellitus type 2, hvis det er behov for ytterligere glykemisk kontroll (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

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

Eldre (≥ 65 år)

Det er ikke anbefalt noen dosejustering basert på alder.

Pediatrik populasjon

Det er ikke nødvendig med noen dosejustering ved behandling av diabetes mellitus type 2 hos barn 10 år og eldre (se pkt. 5.1 og 5.2) Ingen data er tilgjengelige for barn under 10 år.

Sikkerhet og effekt av dapagliflozin ved behandling av hjertesvikt eller behandling av kronisk nyresykdom hos barn < 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Dapagliflozin Viatrix kan tas med eller uten mat når som helst på dagen. Tablettene skal tas oralt én gang daglig og skal svelges hele. Tabletten kan ikke deles i like doser.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av begrenset erfaring er det ikke anbefalt å starte behandling med dapagliflozin hos pasienter med GFR < 25 ml/min.

Den glukosesenkende effekten av dapagliflozin avhenger av nyrefunksjonen, og effekten er redusert hos pasienter med GFR < 45 ml/min og er sannsynligvis fraværende hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

I én studie hos pasienter med diabetes mellitus type 2 med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min) opplevde en høyere andel av pasientene behandlet med dapagliflozin bivirkninger som økt kreatinin, fosfor, paratyreoideahormon (PTH) og hypotensjon sammenlignet med placebo.

Nedsatt leverfunksjon

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

Bruk hos pasienter med risiko for volumdepleksjon og/eller hypotensjon

På grunn av virkningsmekanismen, øker dapagliflozin diuresen som kan føre til en liten reduksjon av blodtrykket som observert i kliniske studier (se pkt. 5.1). Dette kan være mer tydelig hos pasienter med svært høye blodglukosekonsentrasjoner.

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

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

Diabetisk ketoacidose

Det har vært rapportert sjeldne tilfeller av diabetisk ketoacidose (DKA), inkludert livstruende og fatale tilfeller, hos pasienter behandlet med natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmere, inkludert dapagliflozin. I flere tilfeller presenterte tilstanden seg atypisk med kun moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl).

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

Hos pasienter med mistenkt eller diagnostisert DKA, skal behandling med dapagliflozin avbrytes umiddelbart.

Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige medisinske sykdommer. Overvåking av ketoner er anbefalt hos disse pasientene. Måling av ketoner i blod foretrekkes fremfor måling i urin. Behandlingen med dapagliflozin kan gjenopptas når ketonverdiene er normale og pasientens tilstand er stabilisert.

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

Pasienter som kan ha økt risiko for DKA inkluderer pasienter med en lav betacellefunksjonsreserve (f.eks. pasienter med diabetes type 2 med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov på grunn av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. SGLT-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Ny oppstart av behandling med SGLT2-hemmer hos pasienter som utvikler DKA under behandling med SGLT2-hemmer er ikke anbefalt, med mindre en annen utløsende faktor er påvist og løst. I diabetes mellitus type 1-studier med dapagliflozin ble DKA rapportert med frekvensen vanlig. Dapagliflozin skal ikke brukes til å behandle pasienter med diabetes type 1.

Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)

Tilfeller av nekrotiserende fasciitt av perineum (også kjent som Fourniers gangren) etter markedsføring, har blitt rapportert hos kvinnelige og mannlige pasienter som har brukt SGLT2-hemmere (se pkt. 4.8). Dette er en sjelden, men alvorlig og potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar kirurgisk intervensjon og behandling med antibiotika.

Pasienter bør rådes til å oppsøke lege dersom de opplever en kombinasjon av symptomer som smerte, ømhet, erytem, eller hevelse i genital- eller perinealområdet, med feber eller malaise. Vær oppmerksom på at enten urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Hvis Fourniers gangren mistenkes, bør dapagliflozin Forxiga seponeres og umiddelbar behandling (inkludert antibiotika og kirurgisk debridement) igangsettes.

Urinveisinfeksjon

Urinær glukoseekskresjon kan assosieres med en økt risiko for infeksjon i urinveiene. Derfor bør det vurderes midlertidig seponering av dapagliflozin ved behandling av pyelonefritt eller urosepsis.

Eldre (≥ 65 år)

Eldre pasienter kan ha større risiko for volumdepleksjon, og det er større sannsynlighet for at de blir behandlet med diuretika.

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

Hjertesvikt

Erfaring med dapagliflozin i NYHA-klasse IV er begrenset.

Kronisk nyresykdom

Det er ingen erfaring med dapagliflozin for behandling av kronisk nyresykdom hos pasienter uten diabetes som ikke har albuminuri. Pasienter med albuminuri kan ha mer nytte av behandling med dapagliflozin.

Amputasjoner av nedre ekstremitet

Det er observert en økning i tilfeller av amputasjoner av nedre ekstremiteter (hovedsakelig av tær) i kliniske langtidsstudier for diabetes mellitus type 2 med en annen SGLT2-hemmer. Det er ikke kjent om dette er en klasseeffekt. Det er viktig å rådgi pasienter med diabetes om rutinemessig forebyggende fotpleie.

Laboratorievurdering av urin

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

Dapagliflozin Viatris inneholder laktose

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

Dapagliflozin Viatris inneholder natrium.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. det er så å si «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Diuretika

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

Insulin og insulinstimulerende legemidler

Insulin og insulinstimulerende legemidler slik som sulfonylureaderivater, forårsaker hypoglykemi. Derfor kan det være nødvendig med en lavere dose insulin eller et insulinstimulerende legemiddel for å redusere risikoen for hypoglykemi ved bruk i kombinasjon med dapagliflozin hos pasienter med diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 og 4.8).

Farmakokinetiske interaksjoner

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

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

Effekt av andre legemidler på dapagliflozin

Dapagliflozin kan øke utskillelsen av litium via nyrene, og litiumnivået i blodet kan bli redusert. Serumkonsentrasjon av litium skal overvåkes hyppigere etter initiering og doseendring av dapagliflozin. Henvis pasienten til legen som forskriver litiumet for å overvåke serumkonsentrasjon av litium.

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

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

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

Effekt av dapagliflozin på andre legemidler

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

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

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

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført med voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Når graviditet oppdages, bør behandling med dapagliflozin avbrytes.

Amming

Det er ukjent hvorvidt dapagliflozin og/eller dets metabolitter skilles ut i morsmelk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier har vist utskillelse av dapagliflozin/metabolitter

i melk samt farmakologisk medierte effekter hos ammende avkom (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Dapagliflozin skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Diabetes mellitus type 2

I de kliniske studiene av diabetes type 2 ble over 15 000 pasienter behandlet med dapagliflozin.

Den primære vurderingen av sikkerhet og toleranse ble utført ved en forhåndsdefinert samlet analyse av 13 kortvarige (opptil 24 uker) placebokontrollerte studier med 2360 personer behandlet med dapagliflozin 10 mg, og 2295 behandlet med placebo.

I dapagliflozinstudien på kardiovaskulære utfall for diabetes mellitus type 2 (DECLARE-studien, se pkt. 5.1) fikk 8574 pasienter dapagliflozin 10 mg og 8569 pasienter fikk placebo i en median eksponeringsperiode på 48 måneder. Totalt ble 30 623 pasientår eksponert for dapagliflozin.

Den hyppigst rapporterte bivirkningen på tvers av de kliniske studiene var genitale infeksjoner.

Hjertesvikt

I dapagliflozin-studien på kardiovaskulære utfall hos pasienter med hjertesvikt og redusert ejetsjonsfraksjon (DAPA-HF-studien), ble 2368 pasienter behandlet med dapagliflozin 10 mg og 2368 pasienter med placebo. Median eksponeringstid var 18 måneder. Pasientpopulasjonen inkluderte pasienter med diabetes mellitus type 2 og uten diabetes, og pasienter med eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Den totale sikkerhetsprofilen til dapagliflozin hos pasienter med hjertesvikt samsvarte med den kjente sikkerhetsprofilen til dapagliflozin.

Kronisk nyresykdom

I dapagliflozinstudien på renale utfall hos pasienter med kronisk nyresykdom (DAPA-CKD) ble 2149 pasienter behandlet med dapagliflozin 10 mg og 2149 pasienter med placebo. Median eksponeringstid var 27 måneder. Pasientpopulasjonen inkluderte pasienter med diabetes mellitus type 2 og uten diabetes, med eGFR ≥ 25 til ≤ 75 ml/min/1,73 m², og albuminuri (albumin-kreatininratio i urin [UAKR] ≥ 200 og ≤ 5000 mg/g). Behandlingen fortsatte hvis eGFR ble redusert til nivåer under 25 ml/min/1,73 m².

Den totale sikkerhetsprofilen av dapagliflozin hos pasienter med kronisk nyresykdom samsvarte med den kjente sikkerhetsprofilen til dapagliflozin.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger er blitt identifisert i de placebokontrollerte kliniske studiene og overvåkning etter markedsføring. Ingen ble funnet å være doserelaterte. Bivirkningene som er listet opp nedenfor, er inndelt etter frekvens og organklassesystem (SOC). Frekvenskategoriene er definert som følger: svært vanlige ($> 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne

($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger i placebokontrollerte kliniske studier^a og erfaring etter markedsføring

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige [*]	Mindre vanlige ^{**}	Sjeldne	Svært sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner ^{*b,c} Infeksjoner i urinveiene ^{*b,d}	Soppinfeksjon ^{**}		Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren) ^{b,i}
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoglykemi (når brukt med SU eller insulin) ^b		Volumdepleksjon ^{b,c} Tørste ^{**}	Diabetisk ketoacidose (når brukt ved diabetes mellitus type 2) ^{b,i,k}	
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet			
Gastrointestinale sykdommer			Forstoppelse ^{**} Munntørrehet ^{**}		
Hud- og underhudssykdommer		Utslett ^l			Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter [*]			
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri Polyuri ^{*,f}	Nokturi ^{**}		Tubulointerstitiell nefritt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Vulvovaginal kløe ^{**} Genital kløe ^{**}		
Undersøkelser		Økt hematokritverdi ^g Nedsatt renal kreatinin clearance ved behandlingsstart ^b Dyslipidemi ^h	Forhøyet kreatininnivå i blodet ved behandlingsstart ^{**b} Forhøyet ureanivå i blodet ^{**} Redusert vekt ^{**}		

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

^bSe tilsvarende underpunkt nedenfor for ytterligere informasjon.

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

^dUrinveisinfeksjon omfatter følgende foretrukne termer, listet opp i henhold til rapportert frekvens:

Urinveisinfeksjon, cystitt, Escherichia urinveisinfeksjon, urogenital infeksjon, pyleonefritt, trigonitt, urinrørsbetennelse, nyreinfeksjon og prostatitt.

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

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

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

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

ⁱSe pkt. 4.4

^jBivirkninger ble identifisert ved overvåkning etter markedsføring. Utslett inkluderer følgende foretrukne terminologi, nevnt etter frekvens i kliniske studier: utslett, generalisert utslett, kløende utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, pustulært utslett, vesikulært utslett og erytematøst utslett. I aktive og placebokontrollerte kliniske studier (dapagliflozin, N=5936, alle kontrollgrupper, N=3403), var frekvensen av utslett tilsvarende for dapagliflozin (1,4 %) som for alle kontrollgrupper (1,4 %).

^kRapportert i studien på kardiovaskulære utfall hos pasienter med diabetes type 2 (DECLARE). Frekvensen er basert på årlig rate.

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

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Vulvovaginit, balanitt og relaterte genitale infeksjoner

I de 13 samlede sikkerhetsstudiene ble vulvovaginit, balanitt og relaterte genitale infeksjoner rapportert hos 5,5 % og 0,6 % av personene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. De fleste infeksjonene var milde til moderate og personene responderte på en innledende standard-behandling og førte sjelden til seponering av dapagliflozinbehandling. Disse infeksjonene forekom oftere hos kvinner (8,4 % og 1,2 % for hhv. dapagliflozin og placebo) og personer med tidligere infeksjoner hadde større sannsynlighet for å få tilbakefall.

I DECLARE-studien var antall pasienter med alvorlige uheldige hendelser med genitale infeksjoner få og balanserte: 2 pasienter i hver av gruppene med dapagliflozin og placebo.

I DAPA-HF-studien, rapporterte ingen pasienter om alvorlige bivirkninger i form av genitale infeksjoner i gruppen som fikk dapagliflozin og én pasient i gruppen som fikk placebo. Det var 7 (0,3 %) pasienter med bivirkninger som førte til seponering på grunn av genitale infeksjoner i gruppen som fikk dapagliflozin og ingen i gruppen som fikk placebo.

I DAPA-CKD-studien var det 3 (0,1 %) pasienter med alvorlige uheldige hendelser med genitale infeksjoner i gruppen med dapagliflozin, og ingen i placebogruppen. Det var 3 (0,1 %) pasienter med uheldige hendelser som førte til seponering på grunn av genitale infeksjoner i gruppen med dapagliflozin, og ingen i placebogruppen. Alvorlige uheldige hendelser med genitale infeksjoner eller uheldige hendelser som førte til seponering på grunn av genitale infeksjoner ble ikke rapportert hos noen pasienter uten diabetes.

Tilfeller av fimose/ervertet fimose er rapportert samtidig med genitale infeksjoner, og i noen tilfeller var omskjæring nødvendig.

Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)

Tilfeller av Fourniers gangren har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som har brukt SGLT2-hemmere inkl. Dapagliflozin (se pkt. 4.4).

I DECLARE-studien med 17 160 type 2 diabetes mellitus-pasienter og en median eksponeringsperiode på 48 måneder, ble totalt 6 tilfeller av Fourniers gangren rapportert, ett i gruppen behandlet med dapagliflozin og 5 i placebogruppen.

Hypoglykemi

Frekvensen av hypoglykemi var avhengig av type bakgrunnsbehandling som ble brukt i de kliniske studiene på diabetes mellitus.

Ved studier av dapagliflozin som monoterapi, som tillegg til metformin eller som tillegg til sitagliptin (med eller uten metformin) var frekvensen av mindre episoder med hypoglykemi lik (< 5 %) mellom behandlingsgruppene inkludert placebo opptil 102 uker med behandling. På tvers av alle studiene var alvorlige tilfeller av hypoglykemi mindre vanlig og var sammenlignbar mellom gruppene behandlet

med dapagliflozin eller placebo. Studier med tilleggsbehandling med sulfonylurea-derivat og insulin ga høyere insidens for hypoglykemi (se pkt. 4.5).

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

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

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

I DECLARE-studien ble det ikke observert noen økt risiko for alvorlige hypoglykemi med dapagliflozinbehandling sammenlignet med placebo. Alvorlige hypoglykemiske hendelser ble rapportert hos 58 pasienter (0,7 %) som ble behandlet med dapagliflozin og 83 pasienter (1,0 %) som ble behandlet med placebo.

I DAPA-HF-studien ble det rapportert om alvorlige hendelser med hypoglykemi hos 4 (0,2 %) pasienter i både dapagliflozingruppen og placebogruppen, og kun observert hos pasienter med diabetes mellitus type 2.

I DAPA-CKD-studien ble det rapportert om alvorlig hypoglykemi hos 14 (0,7 %) pasienter i dapagliflozingruppen og 28 (1,3 %) pasienter i placebogruppen, og kun observert hos pasienter med diabetes mellitus type 2.

Volumdepleksjon

I de 13 samlede sikkerhetsstudiene ble reaksjoner som indikerte volumdepleksjon (inkludert rapportering om dehydrering, hypovolemi eller hypotensjon) rapportert hos 1,1 % og 0,7 % av personene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Det oppstod alvorlige reaksjoner hos < 0,2 % av personene jevnt fordelt mellom dapagliflozin 10 mg og placebo (se pkt. 4.4).

I DECLARE-studien var antall pasienter med hendelser som indikerte volumdepleksjon balansert mellom behandlingsgruppene: 213 (2,5 %) og 207 (2,4 %) i henholdsvis gruppene med dapagliflozin og placebo. Alvorlige uheldige hendelser ble rapportert hos 81 (0,9 %) og 70 (0,8 %) i henholdsvis gruppene som fikk dapagliflozin og placebo. Hendelsene var generelt balansert mellom behandlingsgruppene på tvers av undergruppene alder, bruk av diuretika, blodtrykk og bruk av angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-I)/ angiotensin II type 1-reseptorblokkere (ARB). Hos pasienter med baseline eGFR <60 ml/min/1,73 m² ved baseline var det 19 alvorlige hendelser som indikerte volumdepleksjon i gruppen som fikk dapagliflozin og 13 hendelser i gruppen som fikk placebo.

I DAPA-HF-studien var antallet pasienter med hendelser som indikerte volumdepleksjon 170 (7,2 %) i dapagliflozingruppen og 153 (6,5 %) i placebogruppen. Det var færre pasienter med alvorlige hendelser med symptomer som tydet på volumdepleksjon i gruppen som fikk dapagliflozin (23 [1,0 %]) sammenlignet med gruppen som fikk placebo (38 [1,6 %]). Resultatene var sammenlignbare uavhengig av tilstedeværelse av diabetes ved baseline og baseline eGFR.

I DAPA-CKD-studien var antallet pasienter med hendelser som indikerte volumdepleksjon 120 (5,6 %) i dapagliflozingruppen og 84 (3,9 %) i placebogruppen. Det var 16 (0,7 %) pasienter med alvorlige

hendelser med symptomer som indikerte volumdepleksjon i dapagliflozingruppen og 15 (0,7 %) pasienter i placebogruppen.

Diabetisk ketoacidose (DKA) ved diabetes mellitus type 2

I DECLARE-studien, som hadde en median eksponeringstid på 48 måneder, ble DKA rapportert hos 27 pasienter i gruppen som fikk dapagliflozin 10 mg og 12 pasienter i gruppen som fikk placebo. Hendelsene som oppstod var jevnt fordelt over studieperioden. Av de 27 pasientene med DKA-hendelser i gruppen med dapagliflozin fikk 22 pasienter samtidig insulinbehandling da hendelsen oppstod. Utløsende faktorer for DKA var som forventet hos populasjonen med diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.4).

I DAPA-HF-studien ble hendelser om DKA rapportert hos 3 pasienter med diabetes mellitus type 2 i gruppen som fikk dapagliflozin og ingen i gruppen som fikk placebo.

I DAPA-CKD-studien ble det ikke rapportert om hendelser med DKA hos noen pasienter i dapagliflozingruppen og hos 2 pasienter med diabetes mellitus type 2 i placebogruppen.

Urinveisinfeksjon

I de 13 samlede sikkerhetsstudiene var urinveisinfeksjoner oftere rapportert for dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo (hhv. De fleste infeksjonene var milde til moderate og personene responderte på en innledende standard- behandling og førte sjelden til seponering av dapagliflozinbehandling. Disse infeksjonene forekom oftere hos kvinner og personer med tidligere infeksjoner hadde større sannsynlighet for å få et tilbakefall.

I DECLARE-studien var alvorlige uheldige hendelser med urinveisinfeksjoner mindre hyppig hos gruppen med dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo, henholdsvis 79 hendelser (0,9 %) versus 109 hendelser (1,3 %).

I DAPA-HF-studien var antallet pasienter med alvorlige bivirkninger med infeksjon i urinveiene 14 (0,6 %) i gruppen som fikk dapagliflozin og 17 (0,7 %) i gruppen som fikk placebo. Det var 5 (0,2 %) pasienter med bivirkninger som førte til seponering på grunn av infeksjon i urinveiene i hver av gruppene som fikk dapagliflozin og placebo.

I DAPA-CKD-studien var antallet pasienter med alvorlige uheldige hendelser med infeksjon i urinveiene 29 (1,3 %) i gruppen som fikk dapagliflozin og 18 (0,8 %) i gruppen som fikk placebo. Det var 8 (0,4 %) pasienter med uheldige hendelser som førte til seponering på grunn av infeksjon i urinveiene i gruppen som fikk dapagliflozin og 3 (0,1 %) i gruppen som fikk placebo. Antallet pasienter uten diabetes som rapporterte om alvorlige uheldige hendelser med infeksjon i urinveiene eller uheldige hendelser som førte til seponering på grunn av infeksjon i urinveiene var tilsvarende mellom behandlingsgruppene (6 [0,9 %] versus 4 [0,6 %] for alvorlige uheldige hendelser, og 1 [0,1 %] versus 0 for uheldige hendelser som førte til seponering, i henholdsvis dapagliflozin- og placebogruppen).

Økt kreatinin

Bivirkninger relatert til økt kreatinin ble gruppert (f.eks. nedsatt renal kreatininclearance, nedsatt nyrefunksjon, økt blodkreatinin og nedsatt glomerulær filtrasjonsrate). I de 13 samlede sikkerhetsstudiene ble slike grupperte hendelser rapportert hos 3,2 % og 1,8 % av pasientene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Hos pasienter med normal nyrefunksjon eller lett nedsatt nyrefunksjon (baseline eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m²) ble disse grupperte hendelsene rapportert hos 1,3 % og 0,8 % av pasientene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Disse hendelsene var mer vanlige hos pasienter med baselinje eGFR \geq 30 og $<$ 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % for dapagliflozin 10 mg versus 9,3 % for placebo).

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

I DECLARE-studien, inkludert eldre pasienter og pasienter med nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), ble eGFR redusert over tid i begge behandlingsgruppene. Etter 1 år var gjennomsnittlig eGFR noe lavere, og etter 4 år var gjennomsnittlig eGFR noe høyere i gruppen som fikk dapagliflozin sammenlignet med gruppen som fikk placebo.

I DAPA-HF-studien sank eGFR over tid, både i gruppen som fikk dapagliflozin og i gruppen som fikk placebo. Den initiale reduksjonen i gjennomsnitt eGFR var -4,3 ml/min/1,73 m² i gruppen som fikk dapagliflozin og -1,1 ml/min/1,73 m² i gruppen som fikk placebo. Ved 20 måneder var endringen i eGFR fra baseline sammenlignbar mellom behandlingsgruppene: -5,3 ml/min/1,73 m² for dapagliflozin og -4,5 ml/min/1,73 m² for placebo.

I DAPA-CKD-studien sank eGFR over tid både i gruppen som fikk dapagliflozin og i gruppen som fikk placebo. Den initiale (dag 14) reduksjonen i gjennomsnittlig eGFR var -4,0 ml/min/1,73 m² i gruppen som fikk dapagliflozin og -0,8 ml/min/1,73 m² i gruppen som fikk placebo. Ved 28 måneder var endringen i eGFR fra baseline -7,4 ml/min/1,73 m² i gruppen som fikk dapagliflozin, og -8,6 ml/min/1,73 m² i gruppen som fikk placebo.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen til dapagliflozin observert i en klinisk studie hos barn 10 år og eldre med type 2 diabetes mellitus (se pkt. 5.1) var lik den som ble observert i studiene hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling. Natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmere, ATC-kode: A10BK01

Virkningsmekanisme

Dapagliflozin er en svært potent (K_i: 0,55 nM), selektiv og reversibel hemmer av SGLT2. Hemming av SGLT2 av dapagliflozin reduserer reabsorpsjon av glukose fra glomerulærfiltratet i proksimale

renale tubuli med en samtidig reduksjon i reabsorpsjon av natrium, dette fører til urinutskillelse av glukose og osmotisk diurese. Dapagliflozin øker derfor tilførselen av natrium til distale tubuli noe som øker tubuloglomerulær feedback og senker intraglomerulært trykk. Kombinert med osmotisk diurese fører dette til en reduksjon i volumoverbelastning, redusert blodtrykk og lavere preload og afterload, noe som kan ha gunstig effekt på remodellering av hjertet og på å ivareta nyrefunksjonen. Andre effekter inkluderer en økning i hematokritt og reduksjon i kroppsvekt. Nyttene av dapagliflozin for hjertet og nyrer er ikke kun avhengig av den blodglukosesenkende effekten og er ikke begrenset til pasienter med diabetes som vist i DAPA-HF- og DAPA-CKD-studien.

Dapagliflozin forbedrer både fastende og postprandiale nivåer av plasmaglukose ved å redusere nyrenes reabsorpsjon av glukose som fører til urinær glukoseekskresjon. Denne glukoseekskresjonen observeres etter den første dosen, er kontinuerlig i doseringsintervallet på 24 timer og vedvarer gjennom hele behandlingen. Mengden glukose som fjernes av nyren gjennom denne mekanismen, avhenger av konsentrasjonen av blodglukose og GFR. Dapagliflozin har derfor lav tilbøyelighet til å forårsake hypoglykemi hos personer med normal blodglukose. Dapagliflozin reduserer ikke normal endogen glukoseproduksjon som respons på hypoglykemi. Dapagliflozin virker uavhengig av insulinsekresjon og insulinvirkning. I kliniske studier med dapagliflozin er det observert forbedring i homeostasemodellvurdering av betacellefunksjonen (HOMA-betacelle).

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Diabetes mellitus type 2

Bedring av glykemisk kontroll og reduksjon av kardiovaskulær og renal morbiditet og mortalitet er viktige deler av behandlingen av diabetes type 2.

Det ble utført fjorten randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte kliniske studier med 7056 voksne personer med diabetes type 2 for å evaluere glykemisk effekt og sikkerhet av Dapagliflozin Viatriis. 4737 personer i disse studiene ble behandlet med dapagliflozin. Tolv studier hadde en behandlingsperiode på 24 uker, 8 med forlengelsesfaser på 24 til 80 uker (opptil en total studievarighet på 104 uker), én studie hadde en behandlingsperiode på 28 uker, og én studie hadde en varighet på 52 uker med forlengelsesfaser på 52 uker og 104 uker (total studievarighet på 208 uker). Den gjennomsnittlige tiden pasientene hadde hatt diabetes, var fra 1,4 til 16,9 år. Femti prosent (50 %) hadde lett nedsatt nyrefunksjon, og 11 % hadde moderat nedsatt nyrefunksjon. Femtinen prosent (51 %) av personene var menn, 84 % var hvite, 8 % var asiater, 4 % var svarte og 4 % var av annen etnisitet. Åttien prosent (81 %) av personene hadde en kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 27 . I tillegg ble det utført to

12-ukers, placebokontrollerte studier hos pasienter med type 2 diabetes og hypertensjon som ikke var tilstrekkelig kontrollert.

En studie på kardiovaskulære utfall (DECLARE) sammenlignet dapagliflozin 10 mg med placebo hos 17 160 pasienter med diabetes mellitus type 2 med eller uten etablert kardiovaskulær sykdom, for å evaluere effekten på kardiovaskulære og renale hendelser.

Glykemisk kontroll

Monoterapi

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

HbA1c-reduksjonene vedvarte for studien av tillegg til metformin ut uke 102 (-0,78 % og 0,02 % justert gjennomsnittsendring fra baseline for henholdsvis 10 mg og placebo).

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

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

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

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

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdien

*p-verdi < 0,0001 kontra placebo

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

Kombinert tilleggsbehandling

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

personer i studien ved uke 104 og uke 208 var 56,2 % og 39,7 % for gruppen som ble behandlet med dapagliflozin og 50,0 % og 34,6 % for gruppen som ble behandlet med glipizid.

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

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

^aLOCF: Siste observasjon videreført

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

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdien

^dNon-inferior for glipizid + metformin

*p-verdi < 0,0001

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

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

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

	Tilleggskombinasjon			
	Metformin ¹		DPP-4-hemmer (sitagliptin ²) ± metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Baseline (gjennomsnitt)	7,92	8,11	7,90	7,97
Endring fra baseline ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Forskjell fra placebo ^c (95 % KI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
Personer (%) oppnådde: HbA1c < 7 %				
Justert for baseline	40,6**	25,9		
Kroppsvekt (kg)				
Baseline (gjennomsnitt)	86,28	87,74	91,02	89,23
Endring fra baseline ^c	-2,86	-0,89	-2,14	0,26
Forskjell fra placebo ^c (95 % KI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

¹Metformin ≥ 1500 mg/dag,

²sitagliptin 100 mg/dag

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

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

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdien

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

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

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

	Tilleggskombinasjon			
	Sulfonylurea (glimepirid ¹)		Sulfonylurea + metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	151	145	108	108
HbA1c (%)				
Baseline (gjennomsnitt)	8,07	8,15	8,08	8,24
Endring fra baseline ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Forskjell fra placebo ^c (95 % KI)	-0,68* (-0,86, -0,51)		-0,69* (-0,89, -0,49)	
Personer (%) oppnådde: HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Justert for baseline	31,7*	13,0	31,8*	11,1

Kroppsvekt (kg) (LOCF)^d				
Baseline (gjennomsnitt)	80,56	80,94	88,57	90,07
Endring fra baseline ^e	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Forskjell fra placebo ^c	-1,54		-2,07*	
(95 % KI)	(-2,17, -0,92)		(-2,79, -1,35)	

¹glimepirid 4 mg/dag;

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

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

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

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdien

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

^eLRM: Longitudinal repeated measures-analyse

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

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

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin	Placebo + insulin
	± orale glukosesenkende legemidler ²	± orale glukosesenkende legemidler ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Baseline (gjennomsnitt)	8,58	8,46
Endring fra baseline ^c	-0,90	-0,30
Forskjell fra placebo ^c	-0,60*	
(95 % KI)	(-0,74, -0,45)	
Kroppsvekt (kg)		
Baseline (gjennomsnitt)	94,63	94,21
Endring fra baseline ^c	-1,67	0,02
Forskjell fra placebo ^c	-1,68*	
(95 % KI)	(-2,19, -1,18)	
Gjennomsnittlig daglig insulindose (IE)¹		
Baseline (gjennomsnitt)	77,96	73,96
Endring fra baseline ^c	-1,16	5,08
Forskjell fra placebo ^c	-6,23*	
(95 % KI)	(-8,84, -3,63)	
Personer med reduksjon i gjennomsnittlig daglig insulindose på minst 10% (%)	19,7**	11,0

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

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

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

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

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

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

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

I kombinasjon med metformin hos legemiddelnaive pasienter

Totalt 1236 legemiddelnaive pasienter med utilstrekkelig kontrollert type 2 diabetes (HbA1c \geq 7,5 % og \leq 12 %) deltok i to aktivt kontrollerte studier med en varighet på 24-uker for å evaluere effekt og

sikkerhet av dapagliflozin (5 mg eller 10 mg) i kombinasjon med metformin hos legemiddelnaive pasienter sammenlignet med behandling med enkeltkomponentene.

Behandling med dapagliflozin 10 mg i kombinasjon med metformin (opptil 2000 mg per dag) ga signifikant forbedring i HbA1c sammenlignet med enkeltkomponentene (tabell 7), og førte til større reduksjon i fastende plasmaglukose (FPG) (sammenlignet med enkeltkomponentene) og kroppsvekt (sammenlignet med metformin).

Tabell 7. Resultater ved uke 24 (LOCF^a) i en aktivt kontrollert studie av dapagliflozin i kombinasjon med metformin hos legemiddelnaive pasienter

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	9,10	9,03	9,03
Endring fra baseline ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Forskjell fra dapagliflozin ^c (95 % KI)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Forskjell fra metformin ^c (95 % KI)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

^aLOCF: Siste observasjon (før akutt behandling av forsøkspersoner) videreført

^bAlle randomiserte personer som tok minst én dose av dobbeltblindet studielegemiddel i kortidsperioden med dobbeltblinding

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdien.

*p-verdi < 0,0001.

Kombinasjonsbehandling med depotformulering av eksenatid

I en dobbeltblindet, aktiv komparator-kontrollert studie på 28 uker, ble kombinasjonen av dapagliflozin og depotformulering av eksenatid (en GLP-1-reseptoragonist), sammenlignet med dapagliflozin alene og depotformulering av eksenatid alene hos individer med utilstrekkelig glykemisk kontroll med kun metformin (HbA1c \geq 8 % og \leq 12 %). Alle behandlingsgrupper hadde en reduksjon i HbA1c sammenlignet med baseline. Gruppen som fikk kombinasjonsbehandling med 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid viste overlegne reduksjoner i HbA1c fra baseline, sammenlignet med dapagliflozin alene og depotformulering av eksenatid alene (tabell 8).

Tabell 8. Resultater fra en 28-ukers studie på dapagliflozin og depotformulering av eksenatid versus dapagliflozin alene og depotformulering av eksenatid alene, i kombinasjon med metformin (Intent to treat-pasienter)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg QD + Depotformulering av 2 mg exenatid QW	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW	Depotformulering 2 mg exenatid QW + placebo QD
n	228	230	227
HbA1c (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	9,29	9,25	9,26
Endring fra baseline ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Gjennomsnittsforskjellen i endring fra baseline mellom kombinasjon og enkeltelegemiddel (95% KI)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)

Personer (%) som oppnådde HbA1c < 7 %	44,7	19,1	26,9
Kroppsvekt (kg)			
Baseline (gjennomsnitt)	92,12	90,87	89,12
Endring fra baseline ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Gjennomsnittsforskjellen i endring fra baseline mellom kombinasjon og enkeltlegemiddel (95% KI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=én gang daglig, QW=én gang ukentlig, N=antall pasienter, KI=konfidensintervall

^aJusterte minste kvadraters gjennomsnittsverdier (LS means) og forskjeller i behandlingsgruppene for endring fra baseline- verdier ved uke 28, er utformet ved å bruke en sammensatt modell med repeterte målinger (MMRM), inkludert behandling, region, HbA1c ved baseline (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %), uke, og interaksjoner ved behandling per uke som fastsatte faktorer og baselineverdi som en kovariant.

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

Alle p-verdier er justerte p-verdier for multiple sammenligninger.

Analysene ekskluderer målinger i etterkant ved tilleggsbehandling og i etterkant ved prematur seponering av legemidlene i studien.

Fastende plasmaglukose

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

Kombinasjonsbehandling med 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid resulterte i signifikant større reduksjoner i FPG ved uke 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), sammenlignet med -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) for dapagliflozin alene (p < 0,001) og -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) for eksenatid alene (p < 0,001).

I en dedikert studie hos pasienter med diabetes med eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m², viste behandling med dapagliflozin reduksjoner i FPG ved uke 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) sammenlignet med -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) for placebo (p = 0,001).

Postprandial glukose

Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillegg til glimepirid førte til statistisk signifikante reduksjoner av 2-timers postprandial glukose ved 24 uker som ble opprettholdt opptil uke 48. Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillegg til sitagliptin (med eller uten metformin) førte til en reduksjon av 2-timers postprandial glukose ved 24 uker som ble opprettholdt opptil uke 48. Kombinasjonsbehandling med 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid resulterte i signifikant større reduksjoner av 2-timers postprandial glukose ved uke 28 sammenlignet med hvert av legemidlene alene.

Kroppsvekt

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

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

Kombinasjon av 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid viste signifikant større vektreduksjoner sammenlignet med hvert av legemidlene alene (tabell 8).

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

Blodtrykk

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

Kombinasjonsbehandling med 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid resulterte i en signifikant større reduksjon i systolisk blodtrykk ved uke 28 (-4,3 mmHg) sammenlignet med dapagliflozin alene (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) og depotformulering av eksenatid alene (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

I to 12-ukers, placebokontrollerte studier ble totalt 062 pasienter med type 2 diabetes og hypertensjon som ikke var tilstrekkelig kontrollert (på tross av eksisterende stabil behandling med en ACE-I eller ARB i én studie og en ACE-I eller ARB pluss en antihypertensiv tilleggsbehandling i en annen studie) behandlet med dapagliflozin 10 mg eller placebo. Ved uke 12 i begge studier, ga dapagliflozin 10 mg pluss vanlig antidiabetesbehandling forbedring i HbA1c og reduserte gjennomsnittlig placebokorrigert systolisk blodtrykk med henholdsvis 3,1 og 4,3 mmHg.

I en dedikert studie hos pasienter med diabetes med $eGFR \geq 45$ til < 60 ml/min/1,73 m², viste behandling med dapagliflozin reduksjoner i systolisk blodtrykk i sittende posisjon ved uke 24: -4,8 mmHg sammenlignet med -1,7 mmHg for placebo ($p < 0,05$).

Glykemisk kontroll hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon CKD 3A ($eGFR \geq 45$ til < 60 ml/min / 1,73 m²)

Effekten av dapagliflozin ble evaluert i en dedikert studie hos pasienter med diabetes med $eGFR \geq 45$ til < 60 ml/min/1,73 m² som hadde utilstrekkelig glykemisk kontroll ved standardbehandling. Behandling med dapagliflozin resulterte i reduksjoner av HbA1c og kroppsvekt sammenlignet med placebo (tabell 9).

Tabell 9. Resultater ved uke 24 av en placebokontrollert studie med dapagliflozin hos pasienter med diabetes med eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Baseline (gjennomsnitt)	8,35	8,03
Endring fra baseline ^b	-0,37	-0,03
Forskjell fra placebo ^b (95 % KI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Kroppsvekt (kg)		
Baseline (gjennomsnitt)	92,51	88,30
Prosentvis endring fra baseline ^c	-3,42	-2,02
Forskjell i prosentvis endring fra placebo ^c (95 % KI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformin eller metforminhydroklorid var en del av standardbehandling hos henholdsvis 69,4 % og 64,0 % av pasientene for gruppene med dapagliflozin og placebo.

^b Minste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdien.

^c Utledet fra minste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdien.

* p < 0,001

Pasienter med baseline HbA1c > 9 %

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

Kardiovaskulære og renale utfall

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) var en internasjonal, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie som ble utført for å fastslå effekten av dapagliflozin på kardiovaskulære utfall sammenlignet med placebo, når det ble lagt til eksisterende bakgrunnsbehandling. Alle pasientene hadde diabetes mellitus type 2 og minst to ytterligere kardiovaskulære risikofaktorer (aldersgruppe ≥ 55 år hos menn eller ≥ 60 år hos kvinner, og en eller flere av dyslipidemi, hypertensjon eller nåværende tobakksbruk) eller påvist kardiovaskulær sykdom.

Av 160 randomiserte pasienter var det 6974 (40,6 %) som hadde påvist kardiovaskulær sykdom og 10 186 (59,4 %) som ikke hadde påvist kardiovaskulær sykdom. 8582 pasienter ble randomisert til å få dapagliflozin 10 mg og 8 pasienter ble randomisert til å få placebo.

Gjennomsnittlig alder i studiepopulasjonen var 63,9 år hvor 37,4 % var kvinner. Totalt hadde 22,4 % hatt diabetes i ≤ 5 år. Gjennomsnittlig varighet av diabetes var 11,9 år. Gjennomsnittlig HbA1c var 8,3 % og gjennomsnittlig BMI var 32,1 kg/m².

10,0 % av pasientene hadde hatt tidligere hjertesvikt ved baseline. Gjennomsnittlig eGFR var 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4 % av pasientene hadde eGFR < 60 ml/min/1,73 m² og 30,3 % av pasientene hadde mikro- eller makroalbuminuri (UAKR var henholdsvis ≥ 30 til ≤ 300 mg/g eller > 300 mg/g).

De fleste pasientene (98 %) brukte én eller flere diabeteslegemidler ved baseline, inkludert metformin (82%), insulin (41%), og sulfonylurea (43%).

De primære komposittendepunktene var tid til første hendelse av kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller iskemisk slag (MACE) og tid til første hendelse for sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt eller kardiovaskulær død. De sekundære endepunktene var et renalt komposittendepunkt og mortalitet uavhengig av årsak.

Alvorlige kardiovaskulære hendelser

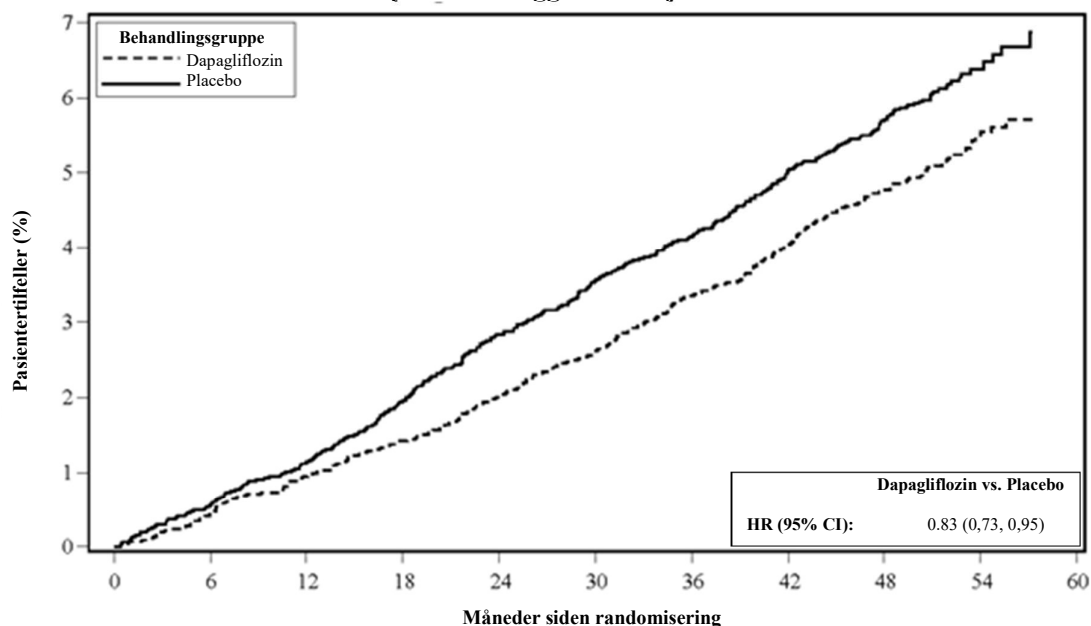
Dapagliflozin 10 mg ble vist å være non-inferior versus placebo for komponentene bestående av kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller iskemisk slag (ensidig $p < 0,001$).

Hjertesvikt eller kardiovaskulær død.

Dapagliflozin 10 mg var overlegen placebo i å forhindre sammensatt sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt eller kardiovaskulær død (figur 1). Forskjellen i behandlingseffekt skyldtes sykehusinnleggelse for hjertesvikt, uten forskjell i kardiovaskulær død (figur 2).

Behandlingsnyttens av dapagliflozin sammenlignet med placebo ble observert både hos pasienter med eller uten påvist kardiovaskulær sykdom, med eller uten hjertesvikt ved baseline, og var konsistent på tvers av undergrupper, inkludert alder, kjønn, nyrefunksjon (eGFR) og geografisk område.

Figur 1: Tid til første hendelse med sykehusinnleggelse for hjertesvikt eller kardiovaskulær død



Pasienter med risiko

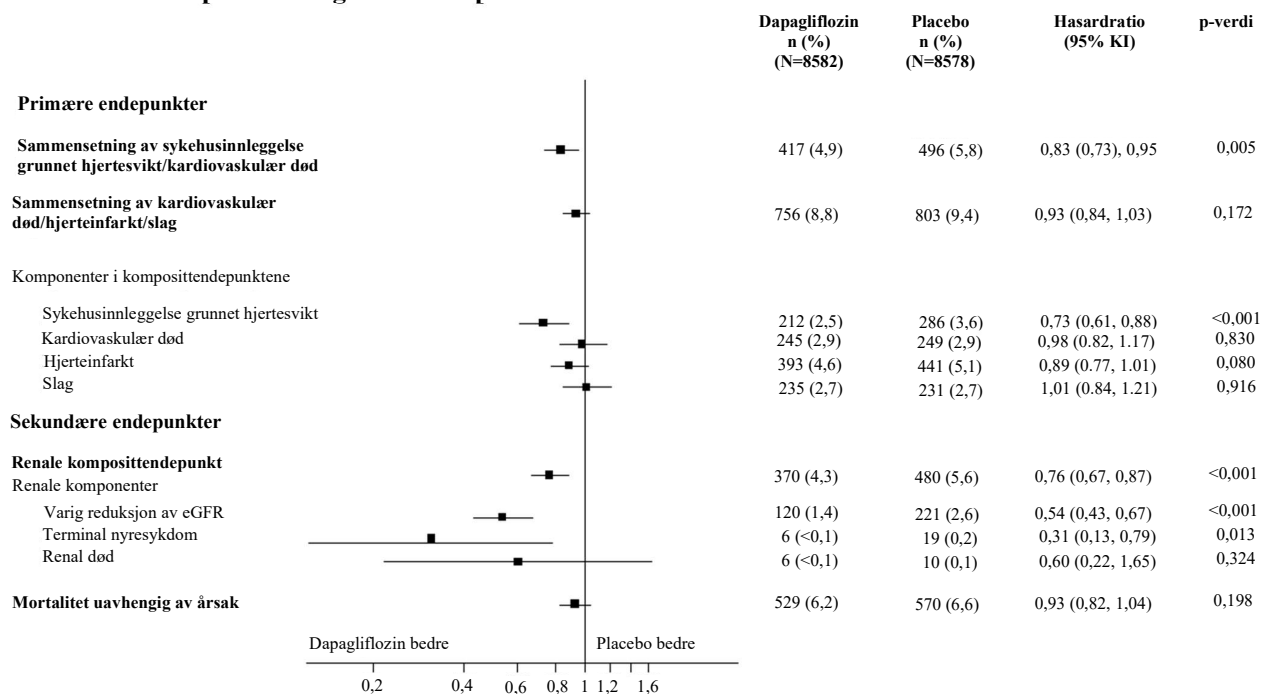
Dapagliflozin: 8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo: 8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Pasienter med risiko er antallet pasienter med risiko ved begynnelsen av perioden.

HR = hasardratio, KI = konfidensintervall.

Resultater for de primære og sekundære endepunktene er vist i Figur 2. Dapagliflozins overlegenhet overfor placebo ble ikke vist for MACE ($p=0,172$). Det renale komposittendepunktet og mortalitet uavhengig av årsak ble derfor ikke testet som del av den bekreftende testprosedyren.

Figur 2: Behandlingseffekt for de primære komposittendepunktene og deres komponenter, og de sekundære endepunktene og deres komponenter



Renalt komposittendepunkt er definert som: vedvarende bekreftet reduksjon på $\geq 40\%$ for eGFR til < 60 ml/min/1,73 m² og/eller terminal nyresvikt (dialyse ≥ 90 dager eller nyretransplantasjon, vedvarende bekreftet eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) og/eller renal eller kardiovaskulær død.

p-verdiene er tosidige, p-verdi for de sekundære endepunktene og enkeltkomponenter er nominelle. Tid til første hendelse ble analysert i en Cox-proporsjonal hasardmodell. Antallet første hendelser for enkeltkomponentene er det faktiske tallet på første hendelser for hver komponent og samsvarer ikke med antall hendelser for komposittendepunktet.

KI = konfidensintervall.

Nefropati

Dapagliflozin reduserte forekomsten av hendelser for komponentene som bestod av vedvarende reduksjonen i eGFR, terminal nyresvikt, renal eller kardiovaskulær død. Forskjellen mellom gruppene skyldtes færre hendelser av de renale komponentene: vedvarende reduksjon i eGFR, terminal nyresvikt og renal død (figur 2).

Hasardratio (HR) for tid til nefropati (vedvarende eGFR-reduksjon, terminal nyresvikt og -død) var 0,53 (95 % KI 0,43, 0,66) for dapagliflozin versus placebo.

I tillegg reduserte dapagliflozin nytt utbrudd av vedvarende albuminuri (HR 0,79 [95 % KI 0,72, 0,87]) og førte til større tilbakegang av makroalbuminuri (HR 1,82 [95 % KI 1,51, 2,20]) sammenlignet med placebo.

Hjertesvikt

Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) var en internasjonal, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie hos pasienter med hjertesvikt (New York Heart Association [NYHA] klasse II-IV) med redusert ejsjonsfraksjon (venstre ventrikulær ejsjonsfraksjon [LVEF] $\leq 40\%$) for å fastslå effekten av dapagliflozin sammenlignet med placebo, brukt i tillegg til standard bakgrunnsbehandling, på forekomsten av kardiovaskulær død og forverring av hjertesvikt.

Av 4744 pasienter ble 2373 randomisert til dapagliflozin 10 mg og 2371 til placebo, og fulgt opp i en median på 18 måneder. Gjennomsnittsalderen til studiepopulasjonen var 66 år, 77 % var menn.

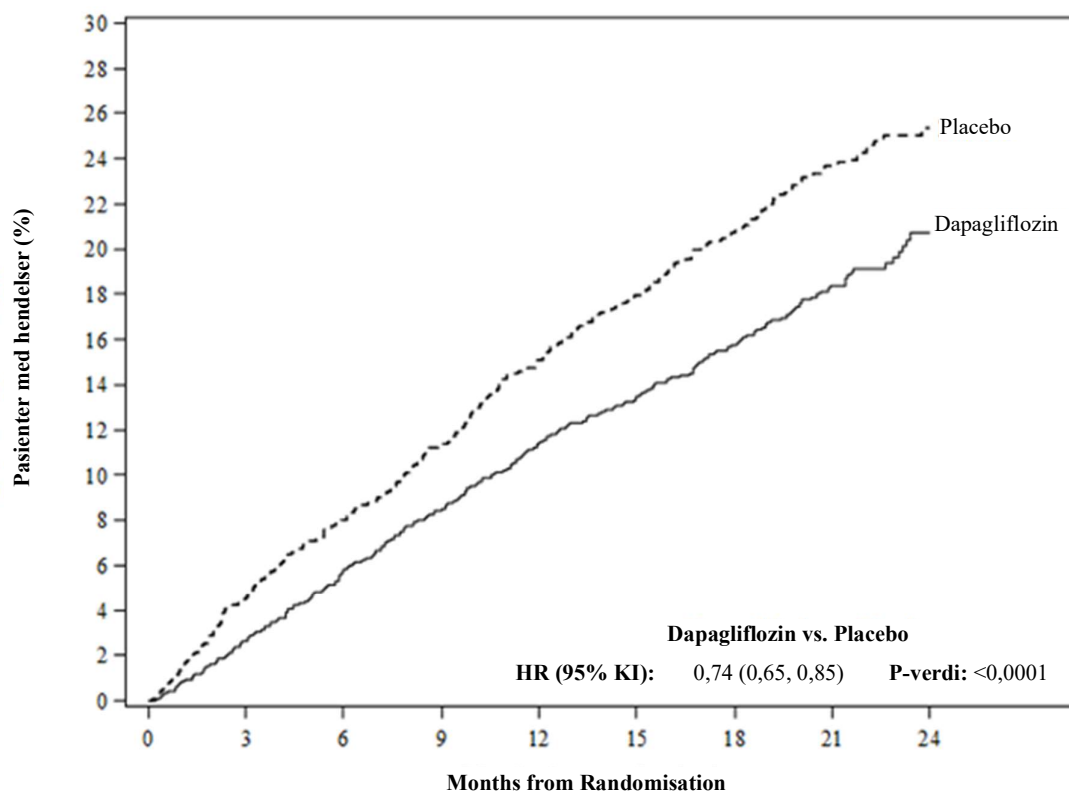
Ved baseline ble 67,5 % av pasientene klassifisert som NYHA klasse II, 31,6 % klasse III og 0,9 % klasse IV, median LVEF var 32 %, 56 % av hjertesviktene var iskemiske, 36 % var ikke-iskemiske og 8 % var av ukjent etiologi. I hver behandlingsgruppe hadde 42 % av pasientene tidligere diabetes mellitus type 2, og ytterligere 3 % av pasientene i hver gruppe ble klassifisert med diabetes mellitus basert på en HbA1c \geq 6,5 % både ved inkludering og randomisering. Pasientene fikk standard bakgrunnsbehandling; 94 % av pasientene ble behandlet med ACE-I, ARB eller angiotensinreseptor-neprilysin hemmer (ARNI, 11 %), 96 % med betablokkere, 71 % med mineralkortikoidreseptor-antagonister (MRA), 93 % med diuretika og 26 % hadde en implanterbar enhet (med defibrillator).

Pasienter med eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² ved oppstart ble inkludert i studien. Gjennomsnittlig eGFR var 66 ml/min/1,73 m², 41 % av pasientene hadde eGFR < 60 ml/min/1,73 m² og 15 % hadde eGFR < 45 ml/min/1,73 m².

Kardiovaskulær død og forverring av hjertesvikt

Dapagliflozin var overlegen i forhold til placebo i å forebygge det primære komposittendepunktet kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse for hjertesvikt eller hasteundersøkelse for hjertesvikt (HR 0,74 [95 % KI 0,65, 0,85], p < 0,0001). Effekten ble observert tidlig og vedvarte gjennom hele studien (figur 3).

Figur 3: Tid til første hendelse bestående av komponentene kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse for hjertesvikt eller hasteundersøkelse for hjertesvikt



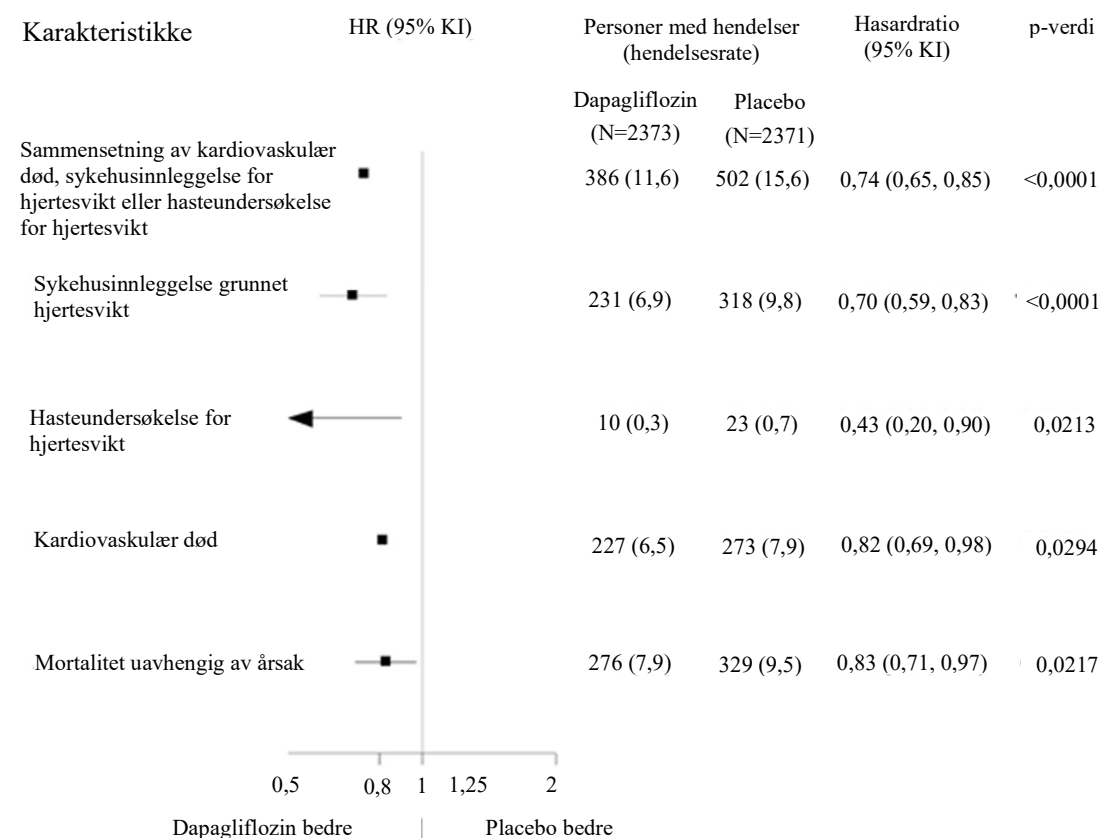
Pasienter med risiko

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

En hasteundersøkelse for hjertesvikt ble definert som en akutt, ikke-planlagt vurdering av en lege, f.eks. ved et akuttmottak, og som krever behandling for forverring av hjertesvikt (annet enn en økning av orale diuretika). Pasienter med risiko er antallet pasienter med risiko ved begynnelsen av perioden.

Alle tre komponentene i det primære komposittendepunktet bidro individuelt til behandlingseffekten (figur 4). Det var få hasteundersøkelser for hjertesvikt.

Figur 4: Behandlingseffekt for det primære komposittendepunktet, deres komponenter og mortalitet uavhengig av årsak



En hasteundersøkelse for hjertesvikt ble definert som en akutt, ikke-planlagt vurdering av en lege, f.eks. ved et akuttmottak, og som krever behandling for forverring av hjertesvikt (annet enn en økning av orale diuretika). Antallet første hendelser for enkeltkomponentene er det faktiske tallet på første hendelser for hver komponent og samsvarer ikke med antall hendelser for komposittendepunktet. Hendelsesrater er presentert som antallet personer med hendelse per 100 pasientår med oppfølging. p-verdier for enkelte komponenter og mortalitet uavhengig av årsak er nominelle.

Dapagliflozin reduserte også det totale antallet hendelser av sykehusinnleggelser for hjertesvikt (første og gjentatte) og kardiovaskulær død. Det var 567 hendelser i gruppen som fikk dapagliflozin versus 742 hendelser i gruppen som fikk placebo (Rate Ratio 0,75 [95 % KI 0,65, 0,88]; p=0,0002).

Behandlingsnyttene av dapagliflozin ble observert hos hjertesviktpasienter med både diabetes mellitus type 2 og uten diabetes. Dapagliflozin reduserte det primære komposittendepunktet av tilfeller med kardiovaskulær død og forverring av hjertesvikt med en HR på 0,75 (95 % KI 0,63, 0,90) hos pasienter med diabetes og 0,73 (95 % KI 0,60, 0,88) hos pasienter uten diabetes.

Behandlingsnyttene av dapagliflozin overfor placebo for det primære endepunktet samsvarte også for andre viktige undergrupper, inkludert samtidig behandling for hjertesvikt, nyrefunksjon (eGFR), alder, kjønn og region.

Pasientrapporterte utfall – symptomer på hjertesvikt

Behandlingseffekten til dapagliflozin på symptomer av hjertesvikt ble vurdert etter Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), som kvantifiserer frekvensen og alvorlighetsgraden av symptomer på hjertesvikt, inkludert fatigue, perifert ødem, dyspné og ortopné. Poengsummen går fra 0 til 100, hvor høyere poengsum representerer bedre helsestatus.

Behandling med dapagliflozin resulterte i en statistisk signifikant og klinisk relevant nytteverdi overfor placebo ved symptomer på hjertesvikt, målt ved endring fra baseline ved måned 8 i KCCQ-TSS, (Win Ratio 1,18 [95 % KI 1,11, 1,26]; $p < 0,0001$). Både symptomfrekvens og symptombyrde bidro til resultatene. Nytte ble sett både ved forbedring av symptomer på hjertesvikt og i å forhindre forverring av symptomer på hjertesvikt.

I responderanalysene var andelen pasienter med klinisk relevant forbedring i KCCQ-TSS fra baseline ved 8 måneder, definert som 5 poeng eller mer, høyere for gruppen som ble behandlet med dapagliflozin sammenlignet med placebo. Andelen pasienter med en klinisk relevant forverring, definert som 5 poeng eller mer, var lavere for gruppen som ble behandlet med dapagliflozin sammenlignet med placebo. Nyttan observert med dapagliflozin vedvarte når det ble lagt til mer konservative "cut-offs" for større kliniske relevante endringer (tabell 10).

Tabell 10. Antall og prosentandel av pasienter med klinisk relevant forbedring og forverring i KCCQ-TSS ved 8 måneder

Endring fra baseline ved 8 måneder:	Dapagliflozin 10 mg n ^a =2086	Placebo n ^a =2062	Odds ratio ^c (95 % KI)	p-verdi ^f
	n (%) forbedret ^b	n (%) forbedret ^b		
Forbedring	n (%)	n (%)	Odds ratio^c	p-verdi^f
≥ 5 poeng	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06, 1,22)	0,0002
≥ 10 poeng	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05, 1,22)	0,0018
≥ 15 poeng	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01, 1,19)	0,0300
Forverring	n (%)	n (%)	Odds ratio^c	p-verdi^f
≥ 5 poeng	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78, 0,89)	<0,0001
≥ 10 poeng	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79, 0,92)	<0,0001

^a Antall pasienter med en observert KCCQ-TSS eller som døde før 8 måneder.

^b Antall pasienter med observert forbedring på minst 5, 10 or 15 poeng fra baseline. Pasienter som døde før det gitte tidspunktet ble telt som ikke forbedret.

^c For forbedring, en odds ratio > 1 favoriserer dapagliflozin 10 mg.

^d Antall pasienter med observert forverring på minst 5, 10 eller 15 poeng fra baseline. Pasienter som døde før det gitt tidspunktet ble telt som ikke forverret.

^e For forverring, en odds ratio < 1 favoriserer dapagliflozin 10 mg.

^f p-verdier er nominelle.

Nefropati

Det var få hendelser av det renale komposittendepunktet (bekreftet vedvarende ≥ 50% reduksjon i eGFR, ESKD eller renal død). Forekomsten var 1,2 % i gruppen som fikk dapagliflozin og 1,6 % i gruppen som fikk placebo.

Kronisk nyresykdom

Studien som evaluerte effekt av dapagliflozin på renale utfall og kardiovaskulær mortalitet hos pasienter med kronisk nyresykdom (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes

and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD)) var en internasjonal, multisenter, randomisert dobbeltblindet, placebokontrollert studie hos pasienter med kronisk nyresykdom (CKD) med eGFR ≥ 25 til ≤ 75 ml/min/1,73 m² og albuminuri (UAKR ≥ 200 og ≤ 5000 mg/g) for å fastslå effekten av dapagliflozin sammenlignet med placebo, når det ble gitt i tillegg til standard bakgrunnsbehandling, på forekomsten av komposittendepunktet bestående av ≥ 50 % vedvarende redusert eGFR, terminal nyresykdom (ESKD) (definert som vedvarende eGFR < 15 ml/min/1,73 m², kronisk dialysebehandling eller ved nyretransplantasjon), kardiovaskulær eller renal død.

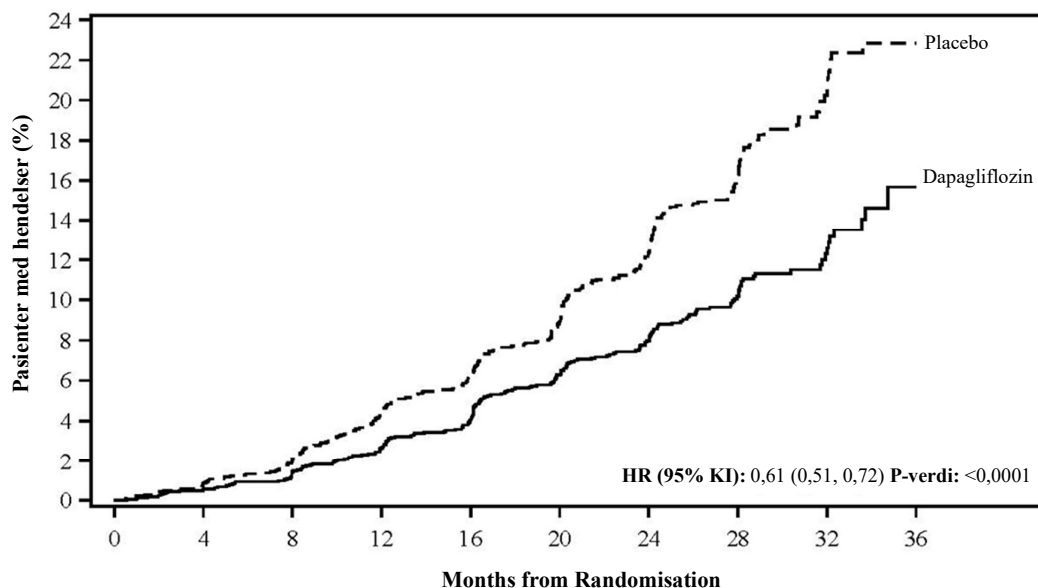
Av 4304 pasienter ble 2152 randomisert til 10 mg dapagliflozin og 2152 til placebo, og fulgt opp i median 28,5 måneder. Behandlingen fortsatte hvis eGFR sank til nivåer under 25 ml/min/1,73 m² i løpet av studien, og kunne fortsette i de tilfellene det var behov for dialyse.

Gjennomsnittlig alder i studiepopulasjonen var 61,8 år, 66,9 % var menn. Ved baseline var

gjennomsnittlig eGFR 43 ml/min/1,73 m² og median UAKR var 949,3 mg/g. 44,1 % av pasientene hadde eGFR 30 til < 45 ml/min/1,73 m² og 14,5 % hadde eGFR < 30 ml/min/1,73 m². 67,5 % av pasientene hadde diabetes mellitus type 2. Pasientene fikk standard behandling (SOC); 97,0 % av pasientene fikk behandling med en angiotensin-konverterende enzymhemmer (ACEi) eller angiotensin reseptorblokker (ARB).

Studien ble stoppet tidligere for effekt før den planlagte analysen, basert på en anbefaling av den uavhengige dataovervåkningskomiteen (Data Monitoring Committee). Dapagliflozin var overlegen placebo i å forhindre det primære komposittendepunktet bestående av ≥ 50 % vedvarende redusert eGFR, utvikling av terminal nyresykdom (ESKD), kardiovaskulær eller renal død. Basert på Kaplan-Meier-kurver for tid til første forekomst av det primære komposittendepunktet, var behandlingseffekten synlig etter 4 måneder og vedvarte til studien var avsluttet (figur 5).

Figur 5: Tid til første forekomst av det primære komposittendepunktet, ≥ 50 % vedvarende redusert eGFR, terminal nyresykdom, kardiovaskulær eller renal død.



Pasienter med risiko

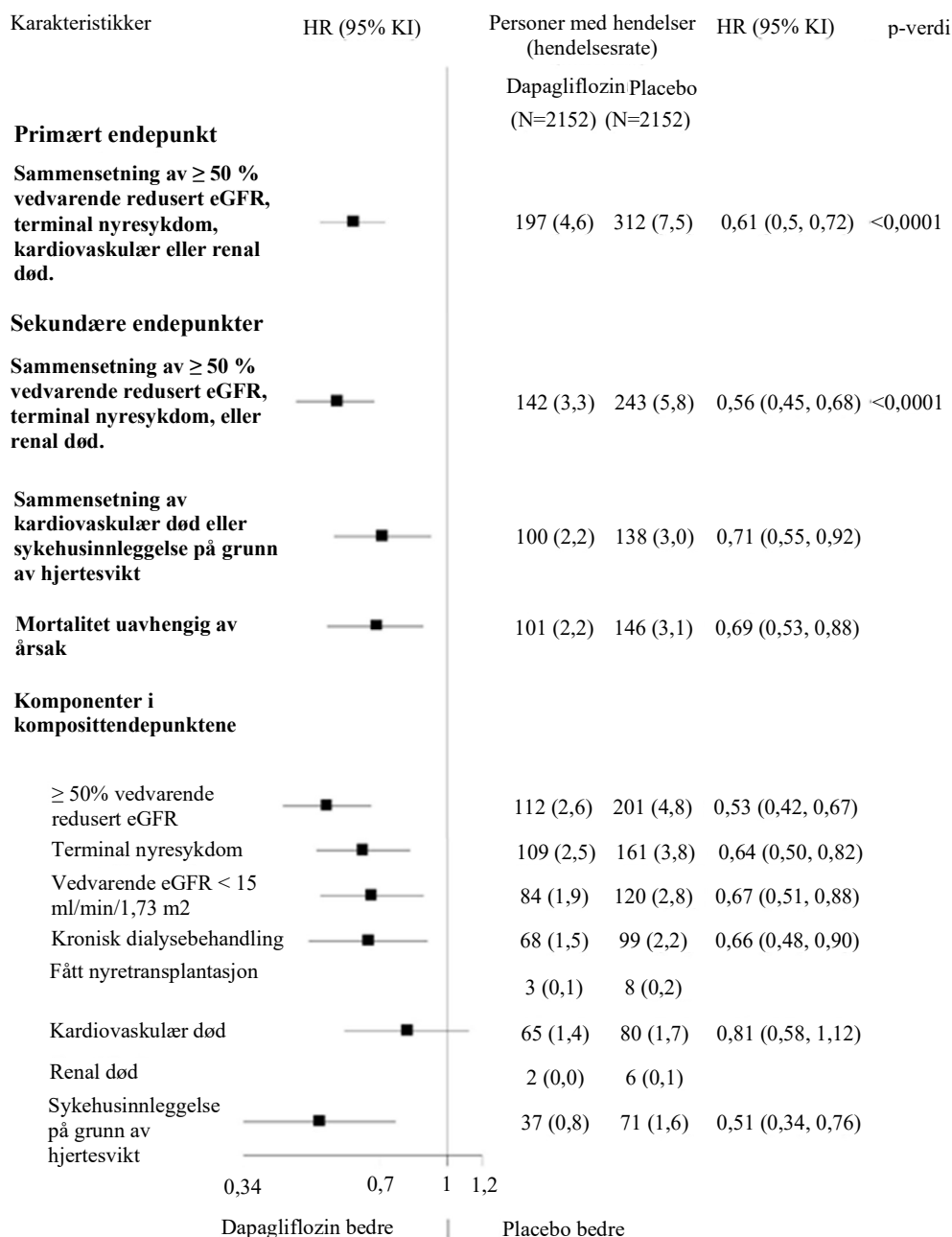
Dapagliflozin:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Placebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Pasienter med risiko er antallet pasienter med risiko ved begynnelsen av perioden.

Alle de fire komponentene av det primære komposittendepunktet bidro individuelt til behandlingseffekten. Dapagliflozin reduserte også forekomsten av komposittendepunktet bestående av ≥ 50 % vedvarende redusert eGFR, terminal nyresykdom eller renal død, og komposittendepunktet

bestående av kardiovaskulær død og sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt. Behandling med dapagliflozin ga forbedret total overlevelse hos pasienter med kronisk nyresykdom med en signifikant reduksjon av mortalitet uavhengig av årsak (figur 6).

Figur 6: Behandlingseffekt for de primære og sekundære komposittendepunktene, de individuelle komponentene, og mortalitet uavhengig av årsak



Antallet første hendelser for enkeltkomponentene er det faktiske tallet på første hendelser for hver komponent og samsvarer ikke med antall hendelser for komposittendepunktet. Hendelsesrater er presentert som antallet personer med hendelse per 100 pasientår med oppfølging. Estimer for hasardratio er ikke presentert for undergrupper med mindre enn 15 hendelser totalt, i begge armene til sammen.

Behandlingsnyttens av dapagliflozin var konsistent hos pasienter med kronisk nyresykdom med diabetes mellitus type 2 og uten diabetes. Dapagliflozin reduserte det primære komposittendepunktet bestående av ≥ 50 % vedvarende redusert eGFR, utvikling av terminal nyresykdom (ESKD),

kardiovaskulær eller renal død, med en HR på 0,64 (95 % KI: 0,52, 0,79) hos pasienter med diabetes mellitus type 2 og 0,50 (95 % KI: 0,35, 0,72) hos pasienter uten diabetes.

Behandlingsnyttens av dapagliflozin over placebo for det primære endepunktet var også konsistent på tvers av andre viktige undergrupper, inkludert eGFR, alder, kjønn og region.

Pediatrik populasjon

Diabetes mellitus type 2

I en klinisk studie hos barn og ungdom i alderen 10-24 år med diabetes mellitus type 2, ble 39 pasienter randomisert til dapagliflozin 10 mg og 33 til placebo, som tillegg til metformin, insulin eller en kombinasjon av metformin og insulin. Ved randomisering var 74 % av pasientene < 18 år. Justert gjennomsnittlig endring i HbA1c for dapagliflozin i forhold til placebo, fra baseline til uke 24, var -0,75 % (95 % KI -1,65, 0,15). I aldersgruppen < 18 år var justert gjennomsnittlig endring i HbA1c for dapagliflozin i forhold til placebo -0,59 % (95 % KI -1,66, 0,48). I aldersgruppen ≥ 18 år var gjennomsnittlig endring i HbA1c fra baseline -1,52 % i gruppen som fikk dapagliflozin (n=9) og 0,17 % i placebogruppen (n=6). Effekt og sikkerhet var lik den som ble observert hos den voksne befolkningen som ble behandlet med dapagliflozin. Sikkerhet og toleranse ble ytterligere bekreftet i en 28 ukers sikkerhetsforlengelse av studien.

Hjertesvikt og kronisk nyresykdom

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med dapagliflozin i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved forebygging av kardiovaskulære hendelser hos pasienter med kronisk hjertesvikt og for behandling av kronisk nyresykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Administrasjon med et måltid med høyt fettinnhold reduserte C_{maks} for dapagliflozin med opptil 50 % og forlenget T_{maks} med ca. 1 time, men endret ikke AUC sammenlignet med fastende tilstand. Disse endringene anses ikke som klinisk relevante. Dette legemidlet kan derfor tas sammen med eller uten mat.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Den gjennomsnittlige terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for dapagliflozin i plasma var 12,9 timer etter én enkelt oral dose av dapagliflozin 10 mg til friske personer. Gjennomsnittlig total systemisk clearance

for dapagliflozin administrert intravenøst var 207 ml/min. Dapagliflozin og relaterte metabolitter elimineres primært via urinutskillelse med mindre enn 2 % som uendret dapagliflozin. Etter administrasjon av 50 mg [¹⁴C]-dapagliflozin ble 96 % gjenfunnet, 75 % i urin og 21 % i avføring. I avføring ble ca. 15 % av dosen skilt ut som uendret legemiddel.

Linearitet

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ved steady-state (20 mg dapagliflozin én gang per dag i 7 dager) hadde personer med diabetes mellitus type 2 og lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (fastslått gjennom plasma-clearance av ioheksol) henholdsvis 32 %, 60 % og 87 % høyere gjennomsnittlig systemisk eksponering for dapagliflozin enn personer med diabetes mellitus type 2 og normal nyrefunksjon. Steady-state 24-timers urinutskillelse av glukose var i høy grad avhengig av nyrefunksjon, og hos personer med diabetes mellitus ble det skilt ut 85, 52, 18 og 11 g glukose/dag ved henholdsvis normal nyrefunksjon lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Virkningen av hemodialyse på dapagliflozineksponering er ikke kjent. Effekten av redusert nyrefunksjon på systemisk eksponering ble evaluert i en farmakokinetisk populasjonsmodell. I samsvar med tidligere resultater anslo modellen at AUC var høyere hos pasienter med kronisk nyresykdom sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon, og det var ingen relevant forskjell ved kronisk nyresykdom hos pasienter med diabetes mellitus type 2 og uten diabetes.

Nedsatt leverfunksjon

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

Eldre (≥ 65 år)

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

Pediatrisk populasjon

De farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskapene (glukosuri) hos barn i alderen 10-17 år med diabetes mellitus type 2 var tilsvarende de som ble observert hos voksne med diabetes mellitus type 2.

Kjønn

Gjennomsnittlig dapagliflozin-AUCss hos kvinner ble anslått til å være ca. 22 % høyere enn hos menn.

Rase

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

Kroppsvekt

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Reproduksjons- og utviklingstoksicitet

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

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

I en separat studie av pre- og postnatal utvikling ble rottemødre dosert fra gestasjonsdag 6 til og med postnatal dag 21, og ungene ble indirekte eksponert in utero og gjennom amming. (Det ble utført en satellittstudie for å evaluere dapagliflozineksponering i melk og hos unger.) Det ble observert økt forekomst eller høyere alvorlighetsgrad av nyrebekkendilatasjon hos voksent avkom av behandlede mødre, men bare ved den høyeste dosen som ble testet (de assosierte dapagliflozineksponeringene hos mødre og unger var henholdsvis 415 og 137 ganger de humane verdiene ved den maksimale anbefalte humane dosen). Ytterligere utviklingstoksicitet var begrenset til doserelaterte reduksjoner i ungenes kroppsvekt og ble bare observert ved doser ≥ 15 mg/kg/dag (assosiert med eksponeringer hos unger som er ≥ 29 ganger de humane verdiene ved den maksimale anbefalte humane dosen). Maternal toksisitet viste seg bare ved den høyeste dosen som ble testet, og var begrenset til forbigående reduksjoner i kroppsvekt og matinntak ved dosering. Nivået for ingen observerte bivirkninger (NOAEL) for utviklingstoksicitet, ved den laveste dosen som ble testet, assosieres med en maternell systemisk eksponering som er ca. 19 ganger den humane verdien ved den maksimale anbefalte humane dosen.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)
Laktosemonohydrat
Krysspovidon (E1202)
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumlaurylsulfat
Silika, kolloidal vannfri

Mannitol

Filmbrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioksid (E171)
Makrogol 6000 (E1521)
Talkum (E553b)
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Bokser: 2 år
Blistere: 4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterpakninger med 14, 28, 30 eller 98 filmbrasjerte tabletter, kalenderblister med 28 eller 98 filmbrasjerte tabletter og perforerte endoseblisterpakninger med 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1 eller 98 x 1 filmbrasjerte tabletter.

Bokser av høytetthets polyetylen (HDPE) med barnesikret lukking i polypropylen (PP), i pakninger med 30 eller 90 filmbrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Dapagliflozin Viartis 5 mg filmbrasjerte tabletter

EU/1/23/1721/001
EU/1/23/1721/002
EU/1/23/1721/003

EU/1/23/1721/004
EU/1/23/1721/005
EU/1/23/1721/006
EU/1/23/1721/007
EU/1/23/1721/008
EU/1/23/1721/009
EU/1/23/1721/010
EU/1/23/1721/011
EU/1/23/1721/012

Dapagliflozin Viatris 10 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/23/1721/013
EU/1/23/1721/014
EU/1/23/1721/015
EU/1/23/1721/016
EU/1/23/1721/017
EU/1/23/1721/018
EU/1/23/1721/019
EU/1/23/1721/020
EU/1/23/1721/021
EU/1/23/1721/022
EU/1/23/1721/023
EU/1/23/1721/024

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. mars 2023

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

Mylan Hungary Kft
Mylan Utca 1
Komárom, 2900, Ungarn

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg
Tyskland

Pakningsvedlegget for legemidlet må inneholde navn og adresse til tilvirker som er ansvarlig for å frigi den aktuelle batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG 5 MG BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dapagliflozin Viartis 5 mg filmdrasjert tablett
dapagliflozin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg dapagliflozin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Blisterpakning: 14 filmdrasjerte tabletter

Blisterpakning: 28 filmdrasjerte tabletter

Blisterpakning: 30 filmdrasjerte tabletter

Blisterpakning: 98 filmdrasjerte tabletter

Kalenderpakning: 28 filmdrasjerte tabletter

Kalenderpakning: 98 filmdrasjerte tabletter

Endoseblisterpakning: 14 x 1 filmdrasjerte tabletter

Endoseblisterpakning: 28 x 1 filmdrasjerte tabletter

Endoseblisterpakning: 30 x 1 filmdrasjerte tabletter

Endoseblisterpakning: 98 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1721/001
EU/1/23/1721/002
EU/1/23/1721/003
EU/1/23/1721/004
EU/1/23/1721/005
EU/1/23/1721/006
EU/1/23/1721/007
EU/1/23/1721/008
EU/1/23/1721/009
EU/1/23/1721/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dapagliflozin Viartis

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER

IKKE-PERFORERTE BLISTERE 5 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dapagliflozin Viatris 5 mg filmdrasjert tablett
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER

IKKE-PERFORERTE KALENDERBLISTERE 5 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dapagliflozin Viatris 5 mg filmdrasjert tablett
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER

PERFORERTE ENDOSEBLISTERE 5 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dapagliflozin Viatris 5 mg filmdrasjert tablett
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
KARTONG OG ETIKETT PÅ BOKS 5 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dapagliflozin Viatriis 5 mg filmdrasjert tablett
dapagliflozin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg dapagliflozin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1721/011
EU/1/23/1721/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Dapagliflozin Viartis

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG 10 MG BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dapagliflozin Viatris 10 mg filmdrasjert tablett
dapagliflozin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg dapagliflozin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Blisterpakning: 14 filmdrasjerte tabletter
Blisterpakning: 28 filmdrasjerte tabletter
Blisterpakning: 30 filmdrasjerte tabletter
Blisterpakning: 98 filmdrasjerte tabletter

Kalenderpakning: 28 filmdrasjerte tabletter
Kalenderpakning: 98 filmdrasjerte tabletter

Endoseblisterpakning: 14 x 1 filmdrasjerte tabletter
Endoseblisterpakning: 28 x 1 filmdrasjerte tabletter
Endoseblisterpakning: 30 x 1 filmdrasjerte tabletter
Endoseblisterpakning: 98 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1721/013
EU/1/23/1721/014
EU/1/23/1721/015
EU/1/23/1721/016
EU/1/23/1721/017
EU/1/23/1721/018
EU/1/23/1721/019
EU/1/23/1721/020
EU/1/23/1721/021
EU/1/23/1721/022

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dapagliflozin Viartis

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER

IKKE-PERFORERTE BLISTERE 10 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dapagliflozin Viatris 10 mg filmdrasjert tablett
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER

IKKE-PERFORERTE KALENDERBLISTERE 10 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dapagliflozin Viatris 10 mg filmdrasjert tablett
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER

PERFORERTE ENDOSEBLISTERE 10 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dapagliflozin Viatris 10 mg filmdrasjert tablett
dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris Limited

3. UTLØPSDATO

Exp

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
KARTONG OG ETIKETT PÅ BOKS 10 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dapagliflozin Viatris 10 mg filmdrasjert tablett
dapagliflozin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg dapagliflozin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1721/023
EU/1/23/1721/024

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Dapagliflozin Viartis

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Dapagliflozin Viatris 5 mg filmdrasjerte tabletter Dapagliflozin Viatris 10 mg filmdrasjerte tabletter dapagliflozin

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Dapagliflozin Viatris er og hva det brukes mot

Hva Dapagliflozin Viatris er

Dapagliflozin Viatris inneholder virkestoffet dapagliflozin. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles “natriumglukose-kotransportør 2 hemmere” (SGLT2-hemmere). De virker ved å blokkere SGLT2 proteiner i nyrene. Ved å blokkere dette proteinet blir blodsukker (glukose), salt (natrium) og vann fjernet fra kroppen via urin.

Hva Dapagliflozin Viatris brukes mot

Dapagliflozin Viatris brukes for å behandle:

- **Diabetes type 2**
 - hos voksne og barn 10 år og eldre
 - hvis din diabetes type 2 ikke kan kontrolleres med diett og fysisk aktivitet.
 - Dapagliflozin Viatris kan brukes alene eller sammen med andre legemidler for å behandle diabetes.
 - Det er viktig at du fortsetter å følge rådene om diett og fysisk aktivitet fra legen, apoteket eller sykepleieren.
- **Hjertesvikt**
 - hos voksne (18 år og eldre) med symptomer på grunn av svak pumpefunksjon i hjertet.
- **Kronisk nyresykdom**
 - hos voksne med redusert nyrefunksjon.

Hva diabetes type 2 er og hvordan kan Dapagliflozin Viatris hjelpe?

- Ved diabetes type 2 lager ikke kroppen nok insulin eller er ikke i stand til å bruke insulinet den lager på en riktig måte. Dette medfører et høyt blodsukkernivå. Dette kan føre til alvorlige problemer som hjerte- eller nyresykdom, blindhet og dårlig sirkulasjon i armer og ben.
- Dapagliflozin Viatris virker ved å fjerne overskuddssukker fra kroppen. Det kan også hjelpe med å forhindre hjertesykdom.

Hva er hjertesvikt og hvordan kan Dapagliflozin Viatris hjelpe?

- Denne typen hjertesvikt oppstår når hjertet er svakt og ikke kan pumpe nok blod til lungene og resten av kroppen. Dette kan føre til alvorlige medisinske problemer og behov for behandling på sykehus.
- De vanligste symptomene på hjertesvikt er å føle seg kortpustet, trøtt eller veldig sliten hele tiden og hevelse i anklene.
- Dapagliflozin Viatris hjelper med å beskytte hjertet ditt fra å bli svakere og forbedrer symptomene dine. Det kan bidra til at du sjeldnere må dra på sykehus samt det kan hos noen pasienter bidra til at de lever lengre.

Hva er kronisk nyresykdom og hvordan kan Dapagliflozin Viatris hjelpe?

- Når du har kronisk nyresykdom kan nyrene dine gradvis slutte å fungere. Dette betyr at de ikke kan rense og filtrere blodet ditt som de skal. Tap av nyrefunksjon kan føre til alvorlige medisinske problemer og behov for behandling på sykehus.
- Dapagliflozin Viatris hjelper til med å beskytte nyrene dine fra å miste funksjonen. Dette kan hjelpe enkelte pasienter med å leve lengre.

2. Hva du må vite før du bruker Dapagliflozin Viatris

Bruk ikke Dapagliflozin Viatris

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Kontakt umiddelbart lege eller nærmeste sykehus:

Diabetisk ketoacidose

- Dersom du har diabetes og opplever kvalme eller oppkast, magesmerter, overdreven tørste, rask og dyp pust, forvirring, uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue), søtlig lukt fra pusten, en søt eller metallisk smak i munnen eller en unormal lukt fra urinen eller svetten din, eller raskt vekttap.
- Symptomene ovenfor kan være tegn på diabetisk ketoacidose – en sjelden, men alvorlig og til tider livstruende tilstand du kan få ved diabetes på grunn av forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet ditt, noe som påvises i tester.
- Risikoen for å utvikle diabetisk ketoacidose kan være forhøyet ved langvarig faste, høyt alkoholforbruk, dehydrering, brå reduksjon i insulin dosen eller økt insulinbehov på grunn av større operasjoner eller alvorlig sykdom.
- Når du behandles med Dapagliflozin Viatris, kan du få diabetisk ketoacidose selv om blodsukkeret ditt er normalt.

Dersom du tror du har diabetisk ketoacidose, kontakt umiddelbart lege eller nærmeste sykehus. Ikke ta dette legemidlet.

Nekrotiserende fasciitt av perineum

- Kontakt lege umiddelbart dersom du får en kombinasjon av symptomer på smerte, ømhet, rødhet, eller hevelse i underlivet eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen, sammen med feber eller generell sykdomsfølelse. Disse symptomene kan være et tegn på en veldig sjelden, men alvorlig eller til og med livstruende infeksjon som kalles nekrotiserende fasciitt i perineum eller Fourniers gangren som ødelegger vevet under huden og må behandles umiddelbart.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Dapagliflozin Viatris:

- Dersom du har “diabetes type 1” – den typen som vanligvis starter når du er ung, og kroppen din ikke produserer noe insulin.
- Dersom du har diabetes og har et nyreproblem – legen vil kanskje foreskrive et legemiddel i tillegg eller et annet legemiddel for å kontrollere blodsukkeret ditt.
- Dersom du har et leverproblem – legen vil starte opp med å gi deg en lavere dose.
- Dersom du tar blodtrykkreduserende legemidler (antihypertensiva) og tidligere har hatt lavt blodtrykk (hypotensjon). Mer informasjon finner du nedenfor under "Andre legemidler og Dapagliflozin Viatris".
- Dersom du har svært høyt nivå av sukker i blodet ditt som kan gjøre deg dehydrert (du mister for mye kroppsvæske). Mulige tegn på dehydrering er listet opp i pkt. 4. Informer legen før du begynner å ta dette legemidlet dersom du har noen av disse tegnene.
- Dersom du har eller utvikler kvalme, oppkast eller feber, eller dersom du ikke er i stand til å spise eller drikke. Disse tilstandene kan medføre dehydrering. Legen kan fortelle deg at du må stoppe å ta Dapagliflozin Viatris inntil du blir bra igjen for å unngå dehydrering.
- Dersom du ofte får infeksjoner i urinveiene.

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

Diabetes og fotpleie

Hvis du har diabetes er det viktig at du sjekker føttene dine regelmessig og følger alle andre råd du får av helsepersonell om fotpleie.

Uringlukose

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

Barn og ungdom

Dapagliflozin Viatris kan brukes hos barn 10 år og eldre til behandling av diabetes type 2. Ingen data er tilgjengelige hos barn under 10 år.

Dapagliflozin Viatris anbefales ikke for barn og ungdom under 18 år til behandling av hjertesvikt eller til behandling av kronisk nyresvikt, fordi bruk hos disse pasientene ikke er undersøkt.

Andre legemidler og Dapagliflozin Viatris

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

Snakk spesielt med lege:

- dersom du tar et vandrivende legemiddel (et diuretikum).

- dersom du bruker andre legemidler som senker mengden sukker i blodet, som insulin eller et sulfonylurea-legemiddel. Legen vil kanskje redusere doseringen av de andre legemidlene for å hindre at du får for lavt blodsukkernivå (hypoglykemi).
- dersom du tar litium da Dapagliflozin Viatris kan redusere mengden litium i blodet ditt.

Graviditet og amming

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

Snakk med lege før du tar dette legemidlet hvis du ammer eller ønsker å amme. Du bør ikke bruke Dapagliflozin Viatris dersom du ammer. Det er ikke kjent hvorvidt dette legemidlet går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Dapagliflozin Viatris har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Dersom du tar dette legemidlet sammen med andre legemidler som kalles sulfonylurea-derivater, eller med insulin, kan det medføre for lavt blodsukkernivå (hypoglykemi) som kan gi symptomer som skjelvinger, svette og synsforandringer. Dette kan ha en effekt på din evne til å kjøre eller bruke maskiner.

Ikke kjør eller bruk noen former for verktøy eller maskiner dersom du føler deg svimmel når du tar Dapagliflozin Viatris.

Dapagliflozin Viatris inneholder laktose

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

Dapagliflozin Viatris inneholder natrium.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. det er så å si «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Dapagliflozin Viatris

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

Anbefalt dose

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

Hvordan du tar dette legemidlet

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

Legen vil kanskje foreskrive Dapagliflozin Viatris sammen med andre legemidler. Husk å ta disse andre legemidlene som legen har foreskrevet. Det vil gi de beste resultatene for helsen din.

Diett og fysisk aktivitet kan hjelpe kroppen med å bruke blodsukkeret bedre. Hvis du har diabetes er det viktig å fortsette med dietten og treningsprogrammet legen har anbefalt mens du bruker Dapagliflozin Viatris.

Dersom du tar for mye av Dapagliflozin Viatris

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

Dersom du har glemt å ta Dapagliflozin Viatris

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

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

Dersom du avbryter behandling med Dapagliflozin Viatris

Ikke slutt å ta Dapagliflozin Viatris uten å snakke med lege først. Hvis du har diabetes kan blodsukkeret ditt øke uten dette legemidlet.

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

- **angioødem**, er svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer).
Dette er tegn på angioødem:
 - hevelser i ansikt, tunge eller svelg
 - svelgevansker
 - elveblest og pustevansker
- **diabetisk ketoacidose** – dette er sjelden hos pasienter med diabetes type 2 (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).
Dette er tegn på diabetisk ketoacidose (se også avsnitt 2 Advarsler og forsiktighetsregler):
 - forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet
 - kvalme eller oppkast
 - magesmerter
 - overdreven tørste
 - rask og dyp pust
 - forvirring
 - uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue)
 - søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten.
 - raskt vekttap

Dette kan oppstå uavhengig av blodsukkernivået. Legen kan bestemme seg for å midlertidig eller permanent stoppe behandlingen din med Dapagliflozin Viatris.

- **nekrotiserende fasciitt av perineum** eller Fourniers gangren. Dette er en svært sjeldent sett alvorlig infeksjon i bløtvevet i kjønnsorganene, eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen.

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

- **urinveisinfeksjon**, er vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer). Dette er tegn på alvorlig urinveisinfeksjon:
 - feber og/eller kuldegysninger
 - svie ved urinering
 - smerter i ryggen eller siden.

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

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

- **lavt blodsukkernivå** (hypoglykemi), svært vanlig (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) hos pasienter med diabetes når dette legemidlet tas sammen med et sulfonylurea-derivat eller insulin. Dette er tegnene på lavt blodsukker:
 - skjelving, svetting, kraftig engstelse, rask hjerterytme
 - sultfølelse, hodepine, synsdringer
 - humørsvingninger eller forvirring.

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

Andre bivirkninger ved bruk av Dapagliflozin Viatris:

Vanlige

- underlivsinfeksjon (trøske) i penis eller vagina (symptomer kan inkludere irritasjon, kløe, uvanlig utflod eller lukt)
- rygg smerter
- større urinmengder eller hyppigere urinering enn vanlig
- endringer i kolesterol- eller fettmengden i blodet (vist i tester)
- økning av røde blodceller i blodet ditt (vist i tester)
- reduksjon i kreatininutskillelse via nyrene (vist i tester) i starten av behandlingen
- svimmelhet
- utslett

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- tap av for mye væske fra kroppen (dehydrering, tegn kan inkludere svært tørt eller klebrig munn, lite eller ingen urinering eller rask hjerterytme)
- tørste
- forstoppelse
- våkner om natten for å urinere
- munntørhet
- redusert vekt
- økning i kreatinin (som vist i laboratorieblodprøver) i starten av behandlingen
- økning i urea (vist i laboratorieblodprøver)

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- betennelse i nyrene (tubulointerstitiell nefritt)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det**

nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Dapagliflozin Viatris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter “EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Dapagliflozin Viatris

- Virkestoffet er dapagliflozin.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose (E460i), laktosemonohydrat (se avsnitt 2 “Dapagliflozin Viatris inneholder laktose”), krysspovidon (E1202), magnesiumstearat (E470b), natriumlaurylsulfat (se avsnitt 2 “Dapagliflozin Viatris inneholder natrium”), kolloidal vannfri silika, mannitol.
Filmdrasjering: polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), makrogol 6000 (E1521), talkum (E553b), gult jernoksid (E172).

Hvordan Dapagliflozin Viatris ser ut og innholdet i pakningen

Dapagliflozin Viatris 5 mg filmdrasjerte tabletter er gule, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med en diameter på ca. 7,24 mm. Preget med ‘5’ på den ene siden og uten innpreging på den andre siden.

Dapagliflozin Viatris 10 mg filmdrasjerte tabletter er gule, diamantformede, bikonvekse og måler ca. 11 x 8 mm. Preget med ‘10’ på den ene siden og uten innpreging på den andre siden.

Dapagliflozin Viatris 5 mg tabletter er tilgjengelig i:

Aluminiumblisterspaker i pakningsstørrelser på 14, 28, 30 eller 98 filmdrasjerte tabletter.

Kalenderblistere med 28 eller 98 filmdrasjerte tabletter

Perforerte endoseblistere med 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1 eller 98 x 1 filmdrasjerte tabletter

Bokser i pakningsstørrelser på 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter.

Dapagliflozin Viatris 10 mg tabletter er tilgjengelig i:

Aluminiumblisterspaker i pakningsstørrelser på 14, 28, 30 eller 98 filmdrasjerte tabletter.

Kalenderblistere med 28 eller 98 filmdrasjerte tabletter

Perforerte endoseblistere med 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1 eller 98 x 1 filmdrasjerte tabletter

Bokser i pakningsstørrelser på 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

Tilvirkere

Mylan Hungary Kft
Mylan Utca 1
Komárom, 2900, Ungarn

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft
Tel.: + 36 02 612 2100

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0) 20 426 3300

Eesti

Viartis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viartis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Portugal

Viatriis SantéTél: +33 4 37 25 75 00

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatriis OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0) 8 630 19 00

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Storbritannia (Nord-Irland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no