BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter
Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter

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

Hjälpämne med känd effekt
Varje 5 mg tablett innehåller 25 mg laktos.

Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter

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

Hjälpämne med känd effekt
Varje 10 mg tablett innehåller 50 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter

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

Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Diabetes mellitus typ 2

Forxiga är avsett för vuxna och barn i åldern 10 år och äldre för behandling av otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som ett komplement till diet och motion
- som monoterapi när metformin inte anses lämplig på grund av intolerans.
- som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes mellitus typ 2.

För studieresultat vad gäller kombinationer med andra läkemedel, effekter på glykemisk kontroll, kardiovaskulära och renala händelser, samt vilka populationer som har studerats, se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1.

Hjärtsvikt

Forxiga är avsett för vuxna för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt.

Kronisk njursjukdom

Forxiga är avsett för vuxna för behandling av kronisk njursjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Diabetes mellitus typ 2
Rekommenderad dos är 10 mg dapagliflozin en gång dagligen.

När dapagliflozin används i kombination med insulin eller en insulinsekretagog, såsom sulfonureid, kan en lägre dos av insulin eller insulinsekretagog övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hjärtsvikt
Rekommenderad dos är 10 mg dapagliflozin en gång dagligen.

Kronisk njursjukdom
Rekommenderad dos är 10 mg dapagliflozin en gång dagligen.

Särskilda populationer
Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs med hänsyn till njurfunktion.

På grund av begränsad erfarenhet är det inte rekommenderat att initiera behandling med dapagliflozin hos patienter med GFR < 25 ml/min.

Hos patienter med diabetes mellitus typ 2 är den glukossänkande effekten av dapagliflozin reducerad när den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) är < 45 ml/min, och saknas sannolikt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Om GFR sjunker under 45 ml/min bör därför ytterligare glukossänkande behandling övervägas hos patienter med diabetes mellitus typ 2 om ytterligare glykemisk kontroll behövs (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

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

Äldre (≥ 65 år)
Ingen dosjustering rekommenderas baserat på ålder.

Pediatrisk population
Ingen dosjustering krävs vid behandling av diabetes mellitus typ 2 hos barn i åldern 10 år och äldre (se avsnitt 5.1 och 5.2). Inga data finns tillgängliga för barn under 10 år.

Säkerhet och effekt för dapagliflozin vid behandling av hjärtsvikt eller kronisk njursjukdom hos barn i åldern < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänna

Dapagliflozin ska inte användas till patienter med diabetes mellitus typ 1 (se "Diabetesketoacidos" i avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

På grund av begränsad erfarenhet är det inte rekommenderat att initiera behandling med dapagliflozin hos patienter med GFR < 25 ml/min.

Den glukossänkande effekten av dapagliflozin är beroende av njurfunktionen och är reducerad hos patienter med GFR < 45 ml/min och saknas sannolikt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

I en studie på patienter med diabetes mellitus typ 2 med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min) fick en större andel av de patienter som behandlats med dapagliflozin biverkningar i form av ökning av kreatinin, fosfor, parathormon (PTH) och hypotoni, jämfört med placebo.

Nedsatt leverfunktion

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

Användning till patienter med risk för volymförlust och/eller hypotoni

På grund av sin verkningsmekanism ger dapagliflozin ökad diures vilket kan leda till den måttliga sänkning av blodtrycket som har observerats i kliniska studier (se avsnitt 5.1). Den kan vara mer uttalad hos patienter med mycket höga glukoskoncentrationer i blodet.

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

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

Diabetesketoacidos

Sällsynta fall av diabetesketoacidos (DKA), inklusive livshotande och fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med natriumglukossamtransportör 2 (SGLT2)-hämmare, inklusive dapagliflozin. Vissa fall var atypiska med endast måttligt förhöjda blodglukosvärden, under 14 mmol/l (250 mg/dl).

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

blodglukosnivå.

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

Behandlingen ska avbrytas för patienter som är inlagda på sjukhus för större kirurgiska ingrepp eller akuta allvarliga medicinska tillstånd. Provtagning av ketoner rekommenderas för dessa patienter. Mätning av ketonnivåer i blodet istället för urinen är att föredra. Behandlingen med dapagliflozin kan starta på nytt när ketonvärdena är normala och patientens tillstånd har stabiliserats.

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

Patienter som kan ha förhöjd risk för DKA är bland annat patienter med låg betacellsfunktionsreserv (t.ex. patienter med typ 2-diabetes med låg C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos vuxna (LADA) eller patienter med pankreatit i anamnesen), patienter med tillstånd som leder till begränsat födointag eller svår dehydrering, patienter för vilka insulindoserna är reducerade samt patienter med ökat insulinbehov på grund av akut medicinsk sjukdom, kirurgi eller alkoholmissbruk. SGLT2-hämmare bör användas med försiktighet hos dessa patienter.

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

I diabetes mellitus typ 1-studier med dapagliflozin rapporterades DKA med vanlig frekvens. Dapagliflozin ska inte användas för behandling av patienter med typ 1-diabetes.

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

Fall av nekrotiserande fasciit i perineum (s.k. Fourniers gangrän) har rapporterats efter godkännande för försäljning hos kvinnliga och manliga patienter som tagit SGLT2-hämmare (se avsnitt 4.8). Detta är en sällsynt men allvarlig och potentiellt livshotande biverkning som kräver ett kirurgiskt akutingrepp och antibiotikabehandling.

Patienter ska rådas att söka läkarhjälp om de upplever en kombination av symtom som smärta, ömhet, erytem eller svullnad i genital- eller perinealområdet, tillsammans med feber eller sjukdomskänsla. Observera att urogenital infektion eller perineal abscess kan föregå nekrotiserande fasciit. Vid misstanke om Fourniers gangrän ska Forxiga sättas ut och omedelbar behandling (såsom antibiotika och kirurgisk debridering) sättas in.

Urinvägsinfektioner

Utsöndring av glukos i urinen kan vara associerat med en ökad risk för urinvägsinfektion. Därför ska ett tillfälligt avbrott av dapagliflozin övervägas vid behandling av pyelonefrit eller urosepsis.

Äldre (≥ 65 år)

Äldre patienter kan ha högre risk för volymförlust och det är mer sannolikt att de behandlas med diuretika.

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

Hjärtsvikt

Erfarenhet med dapagliflozin i NYHA klass IV är begränsad.

Infiltrativ kardiomyopati

Patienter med infiltrativ kardiomyopati har inte studerats.

Kronisk njursjukdom

Det finns ingen erfarenhet av dapagliflozin för behandling av kronisk njursjukdom hos patienter utan diabetes som inte har albuminuri. Patienter med albuminuri kan ha större nytta av behandling med dapagliflozin.

Amputationer av nedre extremitet

En ökning av antalet fall av amputationer i de nedre extremiteterna (främst av tår) har observerats i kliniska långtidsstudier av diabetes mellitus typ 2 med SGLT2-hämmare. Det är inte känt om det utgör en klasseffekt. Det är viktigt att ge patienter med diabetes råd om regelbunden förebyggande fotvård.

Laboratorieanalyser av urin

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

Laktos

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

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

Insulin och insulinsekretagoger
Insulin och insulinsekretagoger, såsom sulfonureider, orsakar hypoglykemi. Därför kan det krävas en lägre dos av insulin eller en insulinsekretagog för att minska risken för hypoglykemi när det används i kombination med dapagliflozin hos patienter med typ 2-diabetes (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Farmakokinetiska interaktioner

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

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

Effekten av andra läkemedel på dapagliflozin

Interaktionsstudier som utförts på friska försöksdeltagare, där huvudsakligen engångsdoser använts, tyder på att farmakokinetiken hos dapagliflozin inte ändras av metformin, pioglitazon, sitagliptin,

glimepirid, voglibos, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin.

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

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

Effekten av dapagliflozin på andra läkemedel

Dapagliflozin kan öka renal utsöndring av litium och litiumnivåerna i blodet kan minska. Litiumkoncentration i serum ska övervakas oftare efter insättning av dapagliflozin och vid dosändringar. Hänvisa patienten till läkaren som förskrivit litium för övervakning av litiumkoncentration i serum.

I interaktionsstudier som utförts på friska försöksdeltagare, där huvudsakligen engångsdoser använts, förändrade inte dapagliflozin farmakokinetiken hos metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (ett P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, ett CYP2C9-substrat), eller de antikoagulatoriska effekterna av warfarin enligt mätning av INR. Kombinationen av en engångsdos av dapagliflozin 20 mg och simvastatin (ett CYP3A4-substrat) resulterade i en 19-procentig ökning av AUC för simvastatin och en 31-procentig ökning av AUC för simvastatinsyra. Ökningen av exponeringen för simvastatin och simvastatinsyra anses inte vara kliniskt relevant.

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

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

När graviditet upptäcks ska behandling med dapagliflozin avbrytas.

Amning

Det är okänt om dapagliflozin och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att dapagliflozin/metaboliter utsöndras i mjölk, samt farmakologiskt medierade effekter hos diande avkomma (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Dapagliflozin ska inte användas under amning.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Diabetes mellitus typ 2
I de kliniska studierna på typ 2-diabetes har mer än 15 000 patienter behandlats med dapagliflozin.

Den primära bedömningen av säkerhet och tolerabilitet genomfördes i en förspecificerad poolad analys av 13 korttids- (upp till 24 veckor) placebokontrollerade studier med 2 360 försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg och 2 295 försöksdeltagare som behandlades med placebo.

I den kardiovaskulära utfallsstudien med dapagliflozin i diabetes mellitus typ 2 (DECLARE-studien, se avsnitt 5.1) fick 8 574 patienter dapagliflozin 10 mg och 8 569 fick placebo med en medianduration för exponering på 48 månader. Den totala exponeringen för dapagliflozin motsvarade 30 623 patientår.

De vanligaste rapporterade biverkningarna i de kliniska studierna var genitala infektioner.

Hjärtsvikt
I den kardiovaskulära utfallsstudien med dapagliflozin hos patienter med hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (DAPA-HF-studien) behandlades 2 368 patienter med dapagliflozin 10 mg och 2 368 patienter behandlades med placebo med en medianduration för exponering på 18 månader. Patientpopulationen inkluderade patienter med och utan diabetes typ 2, samt patienter med eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2. I den kardiovaskulära utfallsstudien med dapagliflozin hos patienter med hjärtsvikt med *vänster ventrikulär* ejektionsfraktion [LVEF] > 40 % (DELIVER) behandlades 3 126 patienter med dapagliflozin 10 mg och 3 127 patienter behandlades med placebo med en medianduration för exponering på 27 månader. Patientpopulationen inkluderade patienter med och utan diabetes typ 2, samt patienter med eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m^2.

Den övergripande säkerhetsprofilen för dapagliflozin hos patienter med hjärtsvikt överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för dapagliflozin.

Kronisk njursjukdom
I den renala utfallsstudien med dapagliflozin på patienter med kronisk njursjukdom (DAPA-CKD) behandlades 2 149 patienter med dapagliflozin 10 mg och 2 149 patienter behandlades med placebo med en medianduration för exponering på 27 månader. Patientpopulationen bestod av patienter med diabetes mellitus typ 2 och utan diabetes, med eGFR ≥ 25 till ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 och albuminuri (urin albumin/kreatinin-kvot [UACR] ≥ 200 till ≤ 5000 mg/g). Behandlingen fortsatte om eGFR föll till nivåer under 25 ml/min/1,73 m^2.

Den övergripande säkerhetsprofilen för dapagliflozin hos patienter med kronisk njursjukdom överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för dapagliflozin.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har identifierats vid de placebokontrollerade kliniska studierna och övervakning efter marknadsföring. Ingen befanns vara dosrelaterad. Biverkningarna som listas nedan är indelade

efter frekvens och organsystemklass (SOC). Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Biverkningar i placebo-kontrollerade kliniska studier[a] och erfarenhet efter marknadsföring

Organsystem-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga*	Mindre vanliga**	Sällsynta	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer		Vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner[*,b,c] Urinvägsinfektion[*,b,d]	Svampinfektion[**]		Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)[b,i]
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi (vid användning tillsammans med SU eller insulin)[b]		Volymförlust[b,e] Törst[**]	Diabetes-ketoacidos (vid använd-ning för diabetes mellitus typ 2)[b,i,k]	
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel			
Magtarmkanalen			Förstoppning[**] Muntorrhet[**]		
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		Utslag[j]			Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta[*]			
Njur- och urinvägssjukdomar		Dysuri Polyuri[*,f]	Nokturi[**]		Tubulointerstitiell nefrit
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst			Vulvovaginal klåda[**] Genital klåda[**]		
Utredningar		Förhöjt hematokrit[g] Sänkt renal kreatininclearence under initial behandling[b] Dyslipidemi[h]	Förhöjt blodkreatinin under initial behandling[**,b] Förhöjd blodurea[**] Viktminskning[**]		

[a]I tabellen visas (korttids-) data upp till 24 veckor oberoende av glykemisk förbättring.
[b]Se respektive underavsnitt nedan för ytterligare information.
[c]Vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner omfattar t.ex. de fördefinierade föredragna termerna (preferred terms): vulvovaginal mykotisk infektion, vaginal infektion, balanit, genital svampinfektion, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginit, candida balanit, genital candidiasis, genital infektion, genital infektion hos män, penisinfektion, vulvit, bakteriell vaginit, vulvaabscess.
[d]Urinvägsinfektion omfattar följande föredragna termer (preferred terms), ordnade efter rapporteringsfrekvens: urinvägsinfektion, cystit, *Escherichia*-infektion i urinvägarna, urogenital infektion, pyelonefrit, trigonit, uretrit, njurinfektion och prostatit.
[e]Volymförlust omfattar, t.ex. de fördefinierade föredragna termerna (preferred terms): dehydrering, hypovolemi, hypotoni.
[f]Polyuri omfattar de föredragna termerna (preferred terms): pollakiuri, polyuri, ökad urinproduktion.
[g]Genomsnittliga förändringar från baslinjen för hematokrit var 2,30 % för dapagliflozin 10 mg jämfört med -0,33 % för placebo. Hematokritvärden på > 55 % rapporterades hos 1,3 % av försöksdeltagarna som behandlades med dapagliflozin 10 mg och 0,4 % av försöksdeltagarna som fick placebo.
[h]Genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen för dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo var: totalkolesterol 2,5 % respektive 0,0 %; HDL-kolesterol 6,0 % respektive 2,7 %; LDL-kolesterol 2,9 %

respektive -1,0 %; triglycerider -2,7 % respektive -0,7 %.
[i]Se avsnitt 4.4.
[j]Biverkningen identifierades genom övervakning efter godkännande för försäljning. Utslag inkluderar följande föredragna termer, listade i frekvensordning i kliniska studier: utslag, generaliserat utslag, pruritiskt utslag, makulärt utslag, makulo-papulärt utslag, pustulärt utslag, vesikulärt utslag och erytematöst utslag. I kliniska studier med aktiva kontroller och placebokontroller (dapagliflozin, N = 5 936, Alla kontroller, N = 3 403) var frekvensen för utslag likartad med frekvenserna för dapagliflozin (1,4 %) respektive alla kontroller (1,4 %).
[k]Rapporterat i den kardiovaskulära utfallsstudien hos patienter med typ 2-diabetes (DECLARE). Frekvensen är baserad på årlig förekomst.
[*]Rapporterat hos ≥ 2 % av försökdeltagarna och ≥ 1 % fler och hos minst tre fler försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo.
[**]Rapporterades av prövaren såsom eventuellt relaterat till, sannolikt relaterat till eller relaterat till studiebehandlingen och rapporterades hos ≥ 0,2 % av försöksdeltagarna och ≥ 0,1 % fler och hos minst tre fler försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner
I sammanlagda säkerhetsdata från de 13 studierna rapporterades vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner hos 5,5 % och 0,6 % av försöksdeltagarna som fått dapagliflozin 10 mg respektive placebo. De flesta infektioner var lindriga till måttliga, och försöksdeltagarna svarade på initial standardbehandling och ledde sällan till att behandling med dapagliflozin avbröts. Dessa infektioner förekom oftare hos kvinnor (8,4 % och 1,2 % för dapagliflozin respektive placebo), och det var mer sannolikt att försöksdeltagare som tidigare hade haft infektion fick en återkommande infektion.

I DECLARE-studien var antalet patienter med genitala infektioner som allvarliga biverkningar få och balanserade; 2 patienter i var och en av grupperna med dapagliflozin och placebo.

I DAPA-HF-studien rapporterade ingen patient i dapagliflozingruppen allvarliga biverkningar med genitala infektioner och en rapporterades i placebogruppen. Det var 7 (0,3 %) patienter med biverkningar som ledde till avbrott på grund av genitala infektioner i dapagliflozingruppen och ingen i placebogruppen. I DELIVER-studien rapporterade en (< 0,1 %) patient i varje behandlingsgrupp en allvarlig biverkning med genitala infektioner. Det var 3 (0,1 %) patienter med biverkningar som ledde till avbrott på grund av genitala infektioner i dapagliflozingruppen och ingen i placebogruppen.

I DAPA-CKD-studien var det 3 (0,1 %) patienter i dapagliflozingruppen och inga patienter i placebogruppen som fick allvarliga biverkningar med genitala infektioner. Det var 3 (0,1 %) patienter i dapagliflozingruppen och inga patienter i placebogruppen som avbröt behandlingen på grund av biverkningar med genitala infektioner. Allvarliga biverkningar med genitala infektioner eller biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts på grund av genitala infektioner rapporterades inte hos någon patient utan diabetes.

Fall av fimos/förvärvad fimos har rapporterats samtidigt med genitala infektioner, och i vissa fall krävdes omskärelse.

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)
Fall av Fourniers gangrän har rapporterats efter godkännande för försäljning hos patienter som tagit SGLT2-hämmare, inklusive dapagliflozin (se avsnitt 4.4).

I DECLARE-studien med 17 160 patienter med diabetes mellitus typ 2 med en medianduration för exponering på 48 månader, rapporterades totalt 6 fall med Fourniers gangrän, ett i dapagliflozin-gruppen och 5 i placebo-gruppen.

Hypoglykemi
Frekvensen av hypoglykemi var beroende av vilken bakgrundsbehandling som användes i de kliniska studierna av diabetes mellitus.

När det gäller studier av dapagliflozin som monoterapi, som tillägg till metformin eller som tillägg till

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

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

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

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

I DECLARE-studien observerades ingen förhöjd risk för allvarlig hypoglykemi med dapagliflozinbehandling jämfört med placebo. Händelser av allvarlig hypoglykemi rapporterades hos 58 (0,7 %) patienter behandlade med dapagliflozin och 83 (1,0 %) patienter behandlade med placebo.

I DAPA-HF-studien rapporterades händelser av allvarlig hypoglykemi hos 4 (0,2 %) patienter i både dapagliflozin- och placebogruppen. I DELIVER-studien rapporterades händelser av allvarlig hypoglykemi hos 6 (0,2 %) patienter i dapagliflozingruppen och 7 (0,2 %) i placebogruppen. Händelser av allvarlig hypoglykemi observerades endast hos patienter med diabetes mellitus typ 2.

I DAPA-CKD-studien rapporterades händelser av allvarlig hypoglykemi hos 14 (0,7 %) patienter i dapagliflozingruppen och 28 (1,3 %) patienter i placebogruppen och observerades endast hos patienter med diabetes mellitus typ 2.

Volymförlust

I sammanlagda säkerhetsdata från de 13 studierna rapporterades reaktioner som tyder på volymförlust (inklusive rapporter om dehydrering, hypovolemi eller hypotoni) hos 1,1 % och 0,7 % av försöksdeltagarna som fått dapagliflozin 10 mg respektive placebo; allvarliga reaktioner inträffade hos < 0,2 % av försöksdeltagarna jämnt fördelade mellan dapagliflozin 10 mg och placebo (se avsnitt 4.4).

I DECLARE-studien var antalet patienter med händelser som tyder på volymförlust balanserade mellan de två behandlingsgrupperna: 213 (2,5 %) och 207 (2,4 %) i dapagliflozin- respektive placebogruppen. Allvarliga biverkningar rapporterades hos 81 (0,9 %) och 70 (0,8 %) patienter i dapagliflozin- respektive placebogruppen. Händelserna var generellt balanserade mellan behandlingsgrupperna i undergrupperna för ålder, användning av diuretikum, blodtryck och användning av angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare)/angiotensin II typ 1-receptorblockerare (ARB). Hos patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 vid baslinjen förekom 19 händelser med allvarliga biverkningar som tyder på volymförlust i dapagliflozingruppen och 13 händelser i placebogruppen.

I DAPA-HF-studien var antalet patienter med händelser som tyder på volymförlust 170 (7,2 %) i dapagliflozingruppen och 153 (6,5 %) i placebogruppen. Det var färre patienter med allvarliga symtom som tydde på volymförlust i dapagliflozingruppen (23 [1,0 %]) jämfört med placebogruppen (38 [1,6 %]). Resultaten var liknande oberonde av förekomst av diabetes vid baslinje och baslinje för

eGFR. I DELIVER-studien var antalet patienter med allvarliga symtom som tydde på volymförlust 35 (1,1 %) i dapagliflozingruppen och 31 (1,0 %) i placebogruppen.

I DAPA-CKD-studien var antalet patienter med händelser som tydde på volymförlust 120 (5,6 %) i dapagliflozingruppen och 84 (3,9 %) i placebogruppen. Det var 16 (0,7 %) patienter med allvarliga händelser med symtom som tydde på volymförlust i dapagliflozingruppen och 15 (0,7 %) patienter i placebogruppen.

Diabetesketoacidos vid diabetes mellitus typ 2
I DECLARE-studien med en medianduration för exponering på 48 månader rapporterades händelser av DKA hos 27 patienter i dapagliflozin 10 mg-gruppen och 12 patienter i placebogruppen. Händelserna inträffade jämnt fördelade över studieperioden. Av de 27 patienterna med DKA-händelser i dapagliflozingruppen behandlades 22 patienter samtidigt med insulin vid tillfället för händelsen. Utlösande faktorer för DKA var som förväntade i en diabetes mellitus typ 2-population (se avsnitt 4.4).

I DAPA-HF-studien rapporterades händelser av DKA hos 3 patienter med diabetes mellitus typ 2 i dapagliflozingruppen och inga i placebogruppen. I DELIVER-studien rapporterades händelser av DKA hos 2 patienter med diabetes mellitus typ 2 i dapagliflozingruppen och inga i placebogruppen.

I DAPA-CKD-studien rapporterades inga händelser av DKA hos någon patient i dapagliflozingruppen och hos 2 patienter med diabetes mellitus typ 2 i placebogruppen.

Urinvägsinfektioner
I sammanlagda säkerhetsdata från de 13 studierna rapporterades urinvägsinfektioner oftare för dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo (4,7 % respektive 3,5 %, se avsnitt 4.4). De flesta infektioner var lindriga till måttliga, och försöksdeltagarna svarade på en initial standardbehandling och ledde sällan till att behandling med dapagliflozin avbröts. Dessa infektioner förekom oftare hos kvinnor och det var mer sannolikt att försöksdeltagare som tidigare hade haft infektion fick en återkommande infektion.

I DECLARE-studien rapporterades allvarliga händelser av urinvägsinfektion mer sällan för dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo, 79 (0,9 %) händelser respektive 109 (1,3 %) händelser.

I DAPA-HF-studien var antalet patienter med allvarliga biverkningar med urinvägsinfektioner 14 (0,6 %) i dapagliflozingruppen och 17 (0,7 %) i placebogruppen. Det var 5 (0,2 %) patienter med biverkningar som ledde till avbrott på grund av urinvägsinfektioner i både dapagliflozin- och placebogruppen. I DELIVER-studien var antalet patienter med allvarliga biverkningar med urinvägsinfektioner 41 (1,3 %) i dapagliflozingruppen och 37 (1,2 %) i placebogruppen. Det var 13 (0,4 %) patienter med biverkningar som ledde till avbrott på grund av urinvägsinfektioner i dapagliflozingruppen och 9 (0,3 %) i placebogruppen.

I DAPA-CKD-studien var antalet patienter med allvarliga biverkningar med urinvägsinfektioner 29 (1,3 %) i dapagliflozingruppen och 18 (0,8 %) i placebogruppen. Det var 8 (0,4 %) patienter med biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts på grund av urinvägsinfektioner i dapagliflozingruppen och 3 (0,1 %) patienter i placebogruppen. Antalet patienter utan diabetes som rapporterade allvarliga biverkningar med urinvägsinfektioner eller biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts på grund av urinvägsinfektioner var likartad mellan behandlingsgrupperna (6 [0,9 %] jämfört med 4 [0,6 %] för allvarliga biverkningar, och 1 [0,1 %] jämfört med 0 för biverkningar som ledde till avbrott, i dapagliflozin- respektive placebogruppen).

Förhöjt kreatininvärde
Biverkningar relaterade till förhöjt kreatininvärde har angetts i grupper (t.ex. sänkt renal kreatininclearance, nedsatt njurfunktion, förhöjt blodkreatinin och sänkt glomerulär filtrationshastighet). I sammanlagda säkerhetsdata från de 13 studierna rapporterades dessa grupper av biverkningar hos 3,2 % av patienterna som fick dapagliflozin 10 mg och 1,8 % av patienterna som fick placebo. Hos patienter med normal njurfunktion eller lindrigt nedsatt njurfunktion (baslinje för

eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2) rapporterades dessa grupper av biverkningar hos 1,3 % av patienterna som fick dapagliflozin 10 mg och 0,8 % av patienterna som fick placebo. Biverkningarna förekom oftare hos patienter vars baslinje för eGFR ≥ 30 och < 60 ml/min/1,73 m^2 (18,5 % för dapagliflozin 10 mg och 9,3 % för placebo).

Fortsatt utvärdering av patienter med njurrelaterade biverkningar visade att de flesta förändringarna av serumkreatininvärdet var ≤ 44 mikromol/l (≤ 0,5 mg/dl) jämfört med baslinjen. Kreatininökningarna var i allmänhet övergående vid fortsatt behandling eller reversibla efter utsatt behandling.

I DECLARE-studien, som inkluderade äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2), minskade eGFR över tid i båda behandlingsgrupperna. Efter 1 år var genomsnittligt eGFR något lägre och efter 4 år var genomsnittligt eGFR något högre i dapagliflozingruppen jämfört med placebogruppen.

I DAPA-HF-studien och DELIVER-studien minskade eGFR över tid i både dapagliflozingruppen och placebogruppen. I DAPA-HF var den initiala minskningen av genomsnittligt eGFR -4,3 ml/min/1,73 m^2 i dapagliflozingruppen och -1,1 ml/min/1,73 m^2 i placebogruppen. Vid 20 månader var förändringen av eGFR från baslinjen lika mellan behandlingsgrupperna: -5,3 ml/min/1,73 m^2 för dapagliflozin och -4,5 ml/min/1,73 m^2 för placebo. I DELIVER-studien var minskningen av genomsnittlig eGFR vid en månad -3,7 ml/min/1,73 m^2 i dapagliflozingruppen och -0,4 ml/min/1,73 m^2 i placebogruppen. Vid 24 månader var förändringen av eGFR från baslinjen lika mellan behandlingsgrupperna: -4,2 ml/min/1,73 m^2 i dapagliflozingruppen och -3,2 ml/min/1,73 m^2 i placebogruppen.

I DAPA-CKD-studien minskade eGFR över tid i både dapagliflozingruppen och placebogruppen. Den initiala (dag 14) minskningen av genomsnittligt eGFR var -4,0 ml/min/1,73 m^2 i dapagliflozingruppen och -0,8 ml/min/1,73 m^2 i placebogruppen. Vid 28 månader var förändringen av eGFR från baslinjen -7,4 ml/min/1,73 m^2 i dapagliflozingruppen och -8,6 ml/min/1,73 m^2 i placebogruppen.

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för dapagliflozin som observerades i en klinisk studie på barn i åldern 10 år och äldre med diabetes mellitus typ 2 (se avsnitt 5.1) liknade den som observerats i studier på vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdosering

Dapagliflozin visade ingen toxicitet på friska försöksdeltagare vid orala engångsdoser på upp till 500 mg (50 gånger maximal rekommenderad human dos). Dessa försöksdeltagare hade detekterbart glukos i urinen under en dosrelaterad tidsperiod (minst 5 dagar för dosen på 500 mg), utan några rapporter om dehydrering, hypotoni eller rubbningar i elektrolytbalansen, och utan någon kliniskt betydelsefull påverkan på QTc-intervallet. Incidensen av hypoglykemi liknade den för placebo. I kliniska studier där doser en gång dagligen på upp till 100 mg (10 gånger maximal rekommenderad human dos) administrerades under två veckor till friska försöksdeltagare och försöksdeltagare med typ 2-diabetes var incidensen av hypoglykemi något högre än för placebo och var inte dosrelaterad. Frekvensen av biverkningar inklusive dehydrering och hypotoni var liknande den vid placebo, och det fanns inga kliniskt betydelsefulla dosrelaterade förändringar av laboratorieparametrar, inklusive serumelektrolyter och biomarkörer för njurfunktion.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, natriumglukossamtransportör 2 (SGLT2) hämmare, ATC-kod: A10BK01

Verkningsmekanism

Dapagliflozin är en potent (K_i: 0,55 nM), selektiv och reversibel hämmare av SGLT2.

Hämning av SGLT2 med dapagliflozin minskar återabsorptionen av glukos från den glomerulära filtrationen i proximala renala tubuli med en samtidig minskning av återabsorption av natrium som leder till utsöndring av glukos via urinen och osmotisk diures. Dapagliflozin ökar därför tillförseln av natrium till distala tubuli, vilket ökar tubuloglomerulär feedback och minskar intraglomerulärt tryck. Detta i kombination med osmotisk diures leder till en minskning av volymöverbelastning, minskat blodtryck och lägre pre- och afterload, vilket kan ha fördelaktiga effekter på kardiell remodellering och diastolisk funktion och för att bibehålla njurfunktionen. De kardiella och renala fördelarna med dapagliflozin är inte enbart beroende av den blodglukossänkande effekten och är inte begränsade till patienter med diabetes, vilket visas i DAPA-HF-, DELIVER- och DAPA-CKD-studierna. Andra effekter inkluderar en ökning av hematokrit och minskning av kroppsvikt.

Dapagliflozin förbättrar plasmaglukosnivåerna både vid fasta och postprandiellt genom att minska återabsorptionen av glukos i njurarna, vilket leder till utsöndring av glukos via urinen. Denna glukosutsöndring (glukuretisk effekt) observeras efter den första dosen, fortsätter under det 24 timmar långa doseringsintervallet och bibehålls under behandlingens varaktighet. Mängden glukos som avlägsnas via njuren genom den här mekanismen är beroende av blodglukoskoncentrationen och GFR. Således har dapagliflozin låg benägenhet att orsaka hypoglykemi hos personer med normalt blodglukos. Dapagliflozin minskar inte den normala endogena glukosproduktionen som respons på hypoglykemi. Dapagliflozin verkar oberoende av insulinsekretion och insulineffekt. I kliniska studier med dapagliflozin har en förbättring vid bedömning med homeostasmodellen av betacellsfunktion (HOMA-betacell) observerats.

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Diabetes mellitus typ 2

Förbättring av glykemisk kontroll och reduktion av kardiovaskulär och renal morbiditet och mortalitet ingår i behandlingen av typ 2-diabetes.

Fjorton dubbelblinda, randomiserade, kontrollerade kliniska studier utfördes med 7 056 vuxna försöksdeltagare med typ 2-diabetes för att utvärdera den glykemiska effekten och säkerheten hos Forxiga; 4 737 försöksdeltagare i dessa studier behandlades med dapagliflozin. Tolv studier hade en behandlingsperiod som varade i 24 veckor, 8 med långsiktiga förlängningar från 24 till 80 veckor (upp till en total studielängd på 104 veckor), en studie hade en behandlingsperiod på 28 veckor och en studie varade i 52 veckor med långtidsförlängningar på 52 och 104 veckor (en total studielängd på 208 veckor). Den genomsnittliga varaktigheten för diabetes låg mellan 1,4 och 16,9 år. Femtio procent (50 %) hade lindrigt nedsatt njurfunktion och 11 % hade måttligt nedsatt njurfunktion. Femtioen procent (51 %) av försöksdeltagarna var män, 84 % var vita, 8 % var asiater, 4 % var svarta och 4 % tillhörde andra etniska grupper. Åttioen procent (81 %) av försöksdeltagarna hade ett BMI (body mass index) på ≥ 27. Vidare genomfördes två placebokontrollerade studier som varade i 12 veckor på patienter med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes och hypertoni.

En kardiovaskulär utfallsstudie (DECLARE) utfördes med dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo i 17 160 patienter med diabetes mellitus typ 2 med eller utan etablerad kardiovaskulär sjukdom för att utvärdera effekten på kardiovaskulära och renala händelser.

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

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

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

	Monoterapi	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**
N[b]	70	75
HbA1c (%)		
Baslinje (medelvärde)	8,01	7,79
Ändring från baslinje[c]	-0,89	-0,23
Skillnad från placebo[c]	-0,66[*]	
(95 % KI)	(-0,96, -0,36)	
Försöksdeltagare (%) som uppnådde:		
HbA1c < 7 %		
Justerad för baslinje	50,8[§]	31.6
Kroppsvikt (kg)		
Baslinje (medelvärde)	94,13	88,77
Ändring från baslinje[c]	-3,16	-2,19
Skillnad från placebo[c]	-0,97	
(95 % KI)	(-2,20, -0,25)	

[a]LOCF: Sist utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling)
[b]Alla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av läkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden
[c]Minstakvadratmedelvärde justerat för baslinje
[*]p-värde < 0,0001 jämfört med placebo
[§]Ej utvärderad för statistisk signifikans som ett resultat av den sekventiella testproceduren för sekundära endpoint

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

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

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

[a]LOCF: Sist utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling)
[b]Randomiserade och behandlade försöksdeltagare med mätning vid baslinjen och minst en mätning av effekt efter baslinjen
[c]Minstakvadratmedelvärde justerat för baslinje
[d]Ekvivalent med glipizid + metformin
[*]p-värde < 0,0001

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

De sänkningar av HbA1c som observerades vid vecka 24 kvarstod i tilläggsstudierna (glimepirid och insulin) vid 48 veckors data (glimepirid) och upp till 104 veckors data (insulin). Vid vecka 48, när de gavs som tillägg till sitagliptin (med eller utan metformin), var den justerade genomsnittliga förändringen från baslinjen för dapagliflozin 10 mg och placebo −0,30 % respektive 0,38 %. För studien av tillägg till metformin kvarstod HbA1c-sänkningarna till vecka 102 (-0,78 % respektive 0,02 % justerad genomsnittlig förändring från baslinjen för 10 mg och placebo). Vid vecka 104 var HbAc1-sänkningarna för insulin (med eller utan ytterligare orala glukossänkande läkemedel) −0,71 % och −0,06 % justerad genomsnittlig förändring från baslinjen för dapagliflozin 10 mg respektive placebo. Vid vecka 48 och 104 förblev insulindosen stabil jämfört med utgångsdosen hos de försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg i en genomsnittlig dos på 76 IE/dag. I placebogruppen fanns en genomsnittlig ökning på 10,5 IE/dag och 18,3 IE/dag från baslinjen (genomsnittlig medeldos på 84 och 92 IE/dag) vid vecka 48 respektive 104. Andelen försöksdeltagare som var kvar i studien vid vecka 104 var 72,4 % för den grupp som behandlades med dapagliflozin 10 mg och 54,8 % för placebogruppen.

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

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

[1]Metformin ≥1 500 mg/dag; [2]sitagliptin 100 mg/dag
[a]LOCF: Sist utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling)
[b]Alla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av läkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden
[c]Minstakvadratmedelvärde justerat för baslinje
*p-värde <0,0001 jämfört med placebo + oralt glukossänkande läkemedel
**p-värde <0,05 jämfört med placebo + oralt glukossänkande läkemedel

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

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

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

[a]Randomiserade och behandlade patienter med baslinje och minst 1 mätning av effekt efter studiestart.

[b]Kolumn 1 och 2, HbA1c analyserades med hjälp av LOCF (se fotnot d); kolumn 3 och 4, HbA1c analyserades med hjälp av LRM (se fotnot e)

[c]Minstakvadratmedelvärde justerat för baslinje

[d]LOCF: Sist utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling)

[e]LRM: Analys av longitudinellt upprepade mätningar

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

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

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

[a]LOCF: Sist utförda observation (före eller på datumet för den första upptitreringen av insulin, om nödvändigt)
[b]Alla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av läkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden
[c]Minstakvadratmedelvärde justerat för baslinje och närvaro av oralt glukossänkande läkemedel
*p-värde < 0,0001 jämfört med placebo + insulin ± oralt glukossänkande läkemedel
**p-värde < 0,05 jämfört med placebo + insulin ± oralt glukossänkande läkemedel
[1]Upptitrering av insulinregim (inklusive kortverkande och medellångverkande insulin samt basinsulin) tilläts bara om försöksdeltagarna uppfyllde de fördefinierade FPG-kriterierna.
[2]Femtio procent av försöksdeltagarna stod på monoterapi med insulin vid baslinjen; 50 % stod på en eller två orala glukossänkande läkemedel förutom insulin: av den senare gruppen stod 80 % på enbart metformin, 12 % stod på metformin- plus sulfonureidbehandling och de övriga stod på andra orala glukossänkande läkemedel.

I kombination med metformin för läkemedelsnaiva patienter
Totalt 1 236 läkemedelsnaiva patienter med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes (HbA1c ≥ 7,5 % och ≤ 12 %) deltog i två studier med aktiv kontroll som pågick i 24 veckor för att utvärdera effekten och säkerheten för dapagliflozin (5 mg eller 10 mg) i kombination med metformin hos läkemedelsnaiva patienter jämfört med behandling med monokomponenterna.

Behandling med dapagliflozin 10 mg i kombination med metformin (upp till 2 000 mg per dag) gav signifikanta förbättringar av HbA1c jämfört med de enskilda komponenterna (tabell 7), och ledde till större sänkningar av FPG (jämfört med de enskilda komponenterna) och kroppsvikt (jämfört med metformin).

Tabell 7. Resultat vid vecka 24 (LOCF[a]) i en aktivt kontrollerad studie av dapagliflozin och metformin som kombinationsbehandling för läkemedelsnaiva patienter

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Baslinje (medelvärde)	9,10	9,03	9,03
Ändring från baslinje[c]	–1,98	–1,45	–1,44
Skillnad från dapagliflozin[c]	−0,53*		
(95 % KI)	(−0,74, −0,32)		
Skillnad från metformin[c]	−0,54*	−0,01	
(95 % KI)	(−0,75, −0,33)	(−0,22, 0,20)	

[a]LOCF: sist utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling).
[b]Alla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av det dubbelblinda studieläkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden.
[c]Minstakvadratmedelvärde justerat för baslinje.
*p-värde <0,0001.

Kombinationsbehandling med exenatid depot
I en 28-veckors, dubbelblind studie kontrollerad med aktiv komparator, jämfördes kombinationen av dapagliflozin och exenatid depot (en GLP-1-receptoragonist) med enbart dapagliflozin och enbart exenatid depot hos patienter med inadekvat glykemisk kontroll på enbart metformin (HbA1c ≥ 8 % och ≤ 12 %). Alla behandlingsgrupper hade en reduktion av HbA1c jämfört med baslinjen. Kombinationsbehandlingen i gruppen som fick dapagliflozin 10 mg och exenatid depot visade överlägsna reduktioner av HbA1c från baslinjen jämfört med enbart dapagliflozin och enbart exenatid depot (tabell 8).

Tabell 8. Resultat av en 28-veckors studie av dapagliflozin och exenatid depot jämfört med enbart dapagliflozin och enbart exenatid depot, i kombination med metformin (intent to treat-patienter)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg QD + exenatid depot 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW	Exenatid depot 2 mg QW + placebo QD
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Baslinje (medelvärde)	9,29	9,25	9,26
Ändring från baslinje[a]	-1,98	-1,39	-1,60
Medeldifferens i ändring från baslinjen mellan kombination och ensamt läkemedel (95 % KI)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Patienter (%) som uppnår HbA1c < 7 %	44,7	19,1	26,9
Kroppsvikt (kg)			
Baslinje (medelvärde)	92,13	90,87	89,12
Ändring från baslinje[a]	-3,55	-2,22	-1,56
Medeldifferens i ändring från baslinjen mellan kombination och ensamt läkemedel (95 % KI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=en gång dagligen, QW=en gång i veckan, N=antal patienter, KI=konfidensintervall.
[a]Justerat minstakvadratmedelvärde (LS Means) och behandlingsgruppsdifferens(er) i ändringen från baslinjen vid vecka 28 modelleras med användning av en blandad modell med upprepade mått (MMRM) inklusive behandling, region, stratum för HbA1c-baslinje (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %), vecka och behandling per vecka-interaktion som fasta faktorer, och baslinje som en kovariat.
*p < 0,001, **p < 0,01.
P-värden är alla justerade p-värden för multiplicitet.
Analyser exkluderar mätningar efter rescue-behandling och efter förtida avbrott av studieläkemedel.

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

Kombinationsbehandling med dapagliflozin 10 mg och exenatid depot resulterade i signifikant större sänkningar av FPG vid vecka 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), jämfört med -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) för enbart dapagliflozin (p < 0,001) och -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) för enbart exenatid (p < 0,001).

I en särskild studie av diabetespatienter med eGFR ≥ 45 till < 60 ml/min/1,73 m^2 visade behandling med dapagliflozin sänkningar av FPG vid vecka 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) jämfört med -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) för placebo (p=0,001).

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

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

Kombinationsbehandling med dapagliflozin 10 mg och exenatid depot resulterade i signifikant större sänkningar av postprandiellt glukos efter två timmar vid vecka 28 jämfört med endera läkemedlet ensamt.

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

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

Kombinationen av dapagliflozin 10 mg och exenatid depot visade signifikant större viktminskningar jämfört med endera läkemedlet ensamt (tabell 8).

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

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

Kombinationsbehandling med dapagliflozin 10 mg och exenatid depot resulterade i en signifikant större sänkning av systoliskt blodtryck vid vecka 28 (-4,3 mmHg) jämfört med enbart dapagliflozin (-1,8 mmHg, p< 0,05) och enbart exenatid depot (-1,2 mmHg, p < 0,01).

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

I en särskild studie av diabetespatienter med eGFR ≥ 45 till < 60 ml/min/1,73 m^2 visade behandling med dapagliflozin sänkningar av systoliskt blodtryck i sittande läge vid vecka 24: -4,8 mmHg jämfört med -1,7 mmHg för placebo (p < 0,05).

Glykemisk kontroll hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion CKD 3A (eGFR ≥ 45 till < 60 ml/min/1,73 m^2)
Effekten av dapagliflozin utvärderades i en särskild studie av diabetespatienter med eGFR ≥ 45 till < 60 ml/min/1,73 m^2 som hade otillräcklig glykemisk kontroll med standardbehandling. Behandling

med dapagliflozin resulterade i minskningar av HbA1c och kroppsvikt jämfört med placebo (tabell 9).

Tabell 9. Resultat vid vecka 24 i en placebokontrollerad studie av dapagliflozin hos diabetespatienter med eGFR ≥ 45 till < 60 ml/min/1,73 m^2

	Dapagliflozin[a] 10 mg	**Placebo[a]**
N[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Baslinje (medelvärde)	8,35	8,03
Ändring från baslinje[b]	-0,37	-0,03
Skillnad från placebo[b]	-0,34*	
(95 % KI)	(-0,53, -0,15)	
Kroppsvikt (kg)		
Baslinje (medelvärde)	92,51	88,30
Procentuell skillnad från baslinje[c]	-3,42	-2,02
Procentuell skillnad från placebo[c]	-1,43*	
(95 % KI)	(-2,15, -0,69)	

[a] Metformin eller metforminhydroklorid var en del av den vardagliga vården hos 69,4 % av patienterna i dapagliflozingruppen respektive 64,0 % av patienterna i placebogruppen.
[b] Minstakvadratsmedelvärde justerat från baslinje.
[c] Beräknat från minstakvadratsmedelvärde justerat från baslinje.
*p < 0,001

Patienter med baslinje för HbA1c ≥ 9 %
I en förspecificerad analys av försöksdeltagare med en baslinje för HbAc1 ≥ 9,0 % resulterade behandling med dapagliflozin 10 mg i statistiskt signifikanta reduktioner av HbA1c vid vecka 24 som monoterapi (justerad genomsnittlig förändring från baslinjen: -2,04 % och 0,19 % för dapagliflozin 10 mg respektive placebo) och som tillägg till metformin (justerad genomsnittlig förändring från baslinje: -1,32 % och -0,53 % för dapagliflozin respektive placebo).

Kardiovaskulära och renala utfall
Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) var en internationell multicenter randomiserad dubbelblind placebokontrollerad klinisk studie som utfördes för att fastställa effekten av dapagliflozin jämfört med placebo på kardiovaskulärt utfall när det ges som tillägg till aktuell bakgrundsbehandling. Alla patienter hade diabetes mellitus typ 2 och antingen minst två ytterligare kardiovaskulära riskfaktorer (ålder ≥ 55 år hos män eller ≥ 60 år hos kvinnor och en eller flera av dyslipidemi, hypertoni eller nuvarande användning av tobak) eller etablerad kardiovaskulär sjukdom.

Av 17 160 randomiserade patienter hade 6 974 (40,6 %) etablerad kardiovaskulär sjukdom och 10 186 (59,4 %) hade inte etablerad kardiovaskulär sjukdom. 8 582 patienter randomiserades till dapagliflozin 10 mg och 8 578 till placebo och följdes under en mediantid på 4,2 år.

Genomsnittlig ålder i studiepopulationen var 63,9 år och 37,4 % var kvinnor. Sammanlagt hade 22,4 % haft diabetes i ≤ 5 år och genomsnittlig varaktighet av diabetes var 11,9 år. Genomsnittligt HbA1c var 8,3 % och genomsnittligt BMI var 32,1 kg/m^2.

Vid baslinjen hade 10,0 % av patienterna anamnes på hjärtsvikt. Genomsnittligt eGFR var 85,2 ml/min/1,73 m^2, 7,4 % av patienterna hade eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 och 30,3 % av patienterna hade mikro- eller makroalbuminuri (UACR ≥ 30 till ≤ 300 mg/g respektive > 300 mg/g).

De flesta patienterna (98 %) använde ett eller flera diabetesläkemedel vid baslinjen; inklusive metformin (82 %), insulin (41 %) och sulfonureid (43 %).

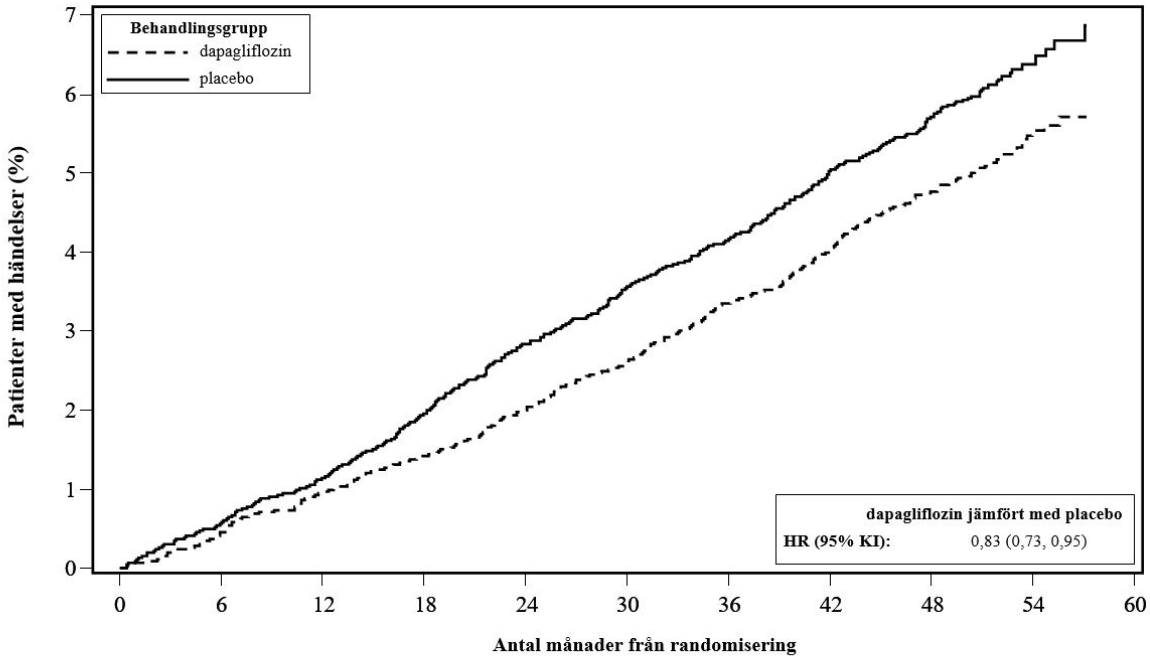
De primära sammansatta effektmåtten var tid till första händelse av något av följande utfall; kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller ischemisk stroke (MACE) samt tid till första händelse av något av följande utfall; sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död. De sekundära effektmåtten var ett renalt sammansatt effektmått och total mortalitet (all cause mortality).

Större kardiovaskulära händelser
Dapagliflozin 10 mg visade non-inferiority jämfört med placebo för sammansättningen kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller ischemisk stroke (ensidigt p < 0,001).

Hjärtsvikt och kardiovaskulär död
Dapagliflozin 10 mg visade överlägsenhet gentemot placebo i att förebygga för sammansatt sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död (figur 1). Skillnaden i behandlingseffekt drevs av sjukhusinläggning för hjärtsvikt medan ingen skillnad fanns för kardiovaskulär död (figur 2).

Fördelen med behandling med dapagliflozin jämfört med placebo observerades både hos patienter med och utan etablerad kardiovaskulär sjukdom, med och utan hjärtsvikt vid baslinjen och var konsekvent i de huvudsakliga undergrupperna inklusive ålder, kön och njurfunktion (eGFR) och region.

Figur 1: Tid till första händelse av sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död



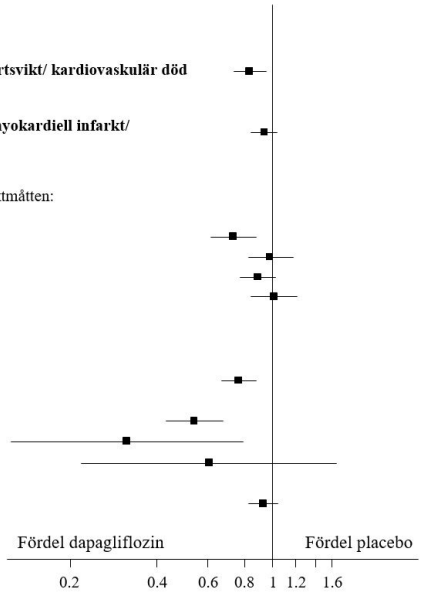
Riskpatienter

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

Riskpatienter är antalet riskpatienter vid periodens början.
HR = riskkvot, KI = konfidensintervall.

Resultat för primära och sekundära effektmått visas i figur 2. Dapagliflozins överlägsenhet över placebo visades inte för MACE (p = 0,172). Det renala sammansatta effektmåttet och mortalitet av alla orsaker testades därför inte som en del av den konfirmerande testproceduren.

Figur 2: Behandlingseffekter på de primära sammansatta effektmåtten och deras komponenter samt de sekundära effektmåtten och deras komponenter



	Dapagliflozin n (%) (N=8582)	Placebo n (%) (N=8578)	Riskkvot (95 % KI)	p-värde
Primära effektmått				
Sammansatt av hospitalisering för hjärtsvikt/ kardiovaskulär död	417 (4,9)	496 (5,8)	0.83 (0,73, 0,95)	0,005
Sammansatt av kardiovaskulär död/ myokardiell infarkt/ ischemisk stroke	756 (8,8)	803 (9,4)	0,93 (0,84, 1,03)	0,172
Komponenterna av de sammansatta effektmåtten:				
Hospitalisering för hjärtsvikt	212 (2,5)	286 (3,3)	0,73 (0,61, 0,88)	< 0,001
Kardiovaskulär död	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82, 1,17)	0,830
Myokardiell infarkt	393 (4,6)	441 (5,1)	0,89 (0,77, 1,01)	0,080
Ischemisk stroke	235 (2,7)	231 (2,7)	1,01 (0,84, 1,21)	0,916
Sekundära effektmått				
Renalt sammansatt effektmått	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 (0,67, 0,87)	< 0,001
Renala komponenter:				
Varaktig minskning i eGFR	120 (1,4)	221 (2,6)	0,54 (0,43, 0,67)	< 0,001
Njursjukdom i slutstadiet	6 (< 0,1)	19 (0,2)	0,31 (0,13, 0,79)	0,013
Renal död	6 (< 0,1)	10 (0,1)	0,60 (0,22, 1,65)	0,324
Total mortalitet (all-cause mortality)	529 (6,2)	570 (6,6)	0,93 (0,82, 1,04)	0,198

Det renala sammansatta effektmåttet definierades som: ≥ 40 % varaktig minskning i eGFR till eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 och/eller njursjukdom i slutstadiet (dialys > 90 dagar eller njurtransplantation, varaktigt eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) och/eller renal eller kardiovaskulär död.
p-värdena är tvåsidiga. p-värdena för det sekundära effektmåttet och enskilda komponenter är nominella. Tid till första händelse analyserades i en Cox proportional hazards model. Antalet första händelser för de enskilda komponenterna är det faktiska antalet av första händelser för varje komponent och det sammansatta effektmåttet är inte summan av dessa.
KI = konfidensintervall.

Nefropati
Dapagliflozin reducerade förekomsten av komponenterna i det sammansatta renala effektmåttet; varaktig minskning i eGFR, njursjukdom i slutstadiet, renal eller kardiovaskulär död. Skillnaden mellan grupperna drevs av färre antal händelser av renala komponenter; varaktig minskning i eGFR, njursjukdom i slutstadiet och renal död (figur 2).

Riskkvoten (hazard ratio, HR) för tid till nefropati (kvarstående eGFR-minskning, njursjukdom i slutstadiet och njurdöd) var 0,53 (95 % KI 0,43, 0,66) för dapagliflozin jämfört med placebo.

Dessutom reducerade dapagliflozin ny debut av ihållande albuminuri (HR 0,79 [95 % KI 0,72, 0,87]) och ledde till större regression av makroalbuminuri (HR 1,82 [95% KI 1,51, 2,20]) jämfört med placebo.

Hjärtsvikt

DAPA-HF-studien: Hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (LVEF ≤ 40 %)
Dapagliflozin och förebyggande av händelser vid hjärtsvikt (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure, DAPA-HF) var en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på patienter med hjärtsvikt (New York Heart Association [NYHA] funktionsklass II-IV) med nedsatt ejektionsfraktion (vänster ventrikulär ejektionsfraktion [LVEF] ≤ 40 %), för att bestämma effekten av dapagliflozin jämfört med placebo, som tillägg till standardbehandling, på förekomst av kardiovaskulär död och försämring av hjärtsvikt.

Av 4 744 patienter randomiserades 2 373 till dapagliflozin 10 mg och 2 371 till placebo och följdes upp under en mediantid på 18 månader. Den genomsnittliga åldern för studiepopulationen var 66 år, 77 % var män.

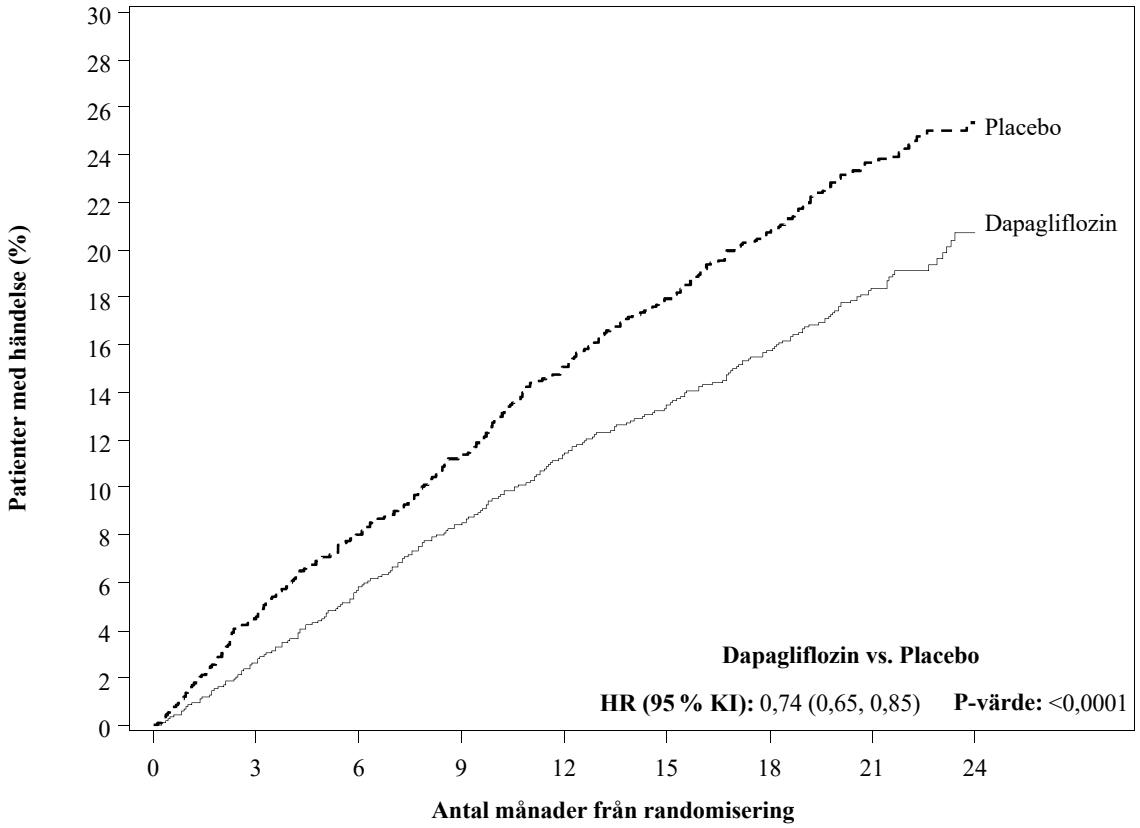
Vid baslinjen klassificerades 67,5 % av patienterna som NYHA klass II, 31,6 % som klass III och

0,9 % som klass IV. Median LVEF var 32 %, 56 % av fallen med hjärtsvikt var ischemiska, 36 % var icke ischemiska och 8 % var av okänd etiologi. I varje behandlingsgrupp hade 42 % av patienterna anamnes på diabetes mellitus typ 2 och ytterligare 3 % av patienterna i varje grupp var klassificierade att ha diabates mellitus typ 2 baserat på HbA1c ≥ 6,5 % vid både inskrivning och randomisering. Patienterna stod på standardbehandling; 94 % av patienterna behandlades med ACE-hämmare, ARB eller angiotensin-receptor-neprilysin-hämmare (ARNI, 11 %), 96 % med betablockerare, 71 % med mineralkortikoidreceptorantagonist (MRA), 93 % med diuretika och 26 % hade en implanterbar device (med defibrillatorfunktion).

Patienter med eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2 vid inskrivningen inkluderades i studien. Genomsnittligt eGFR var 66 ml/min/1,73 m^2, 41 % av patienterna hade eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 och 15 % hade eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2.

Kardiovaskulär död och försämring av hjärtsvikt
Dapagliflozin var överlägset placebo när det gällde att förhindra det primära sammansatta effektmåttet av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller akutbesök för hjärtsvikt (HR 0,74 [95 % KI 0,65, 0,85], p < 0,0001). Effekten observerades tidigt och kvarstod under hela studietiden (figur 3).

Figur 3: Tid till första händelse av det sammansatta effektmåttet av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller akutbesök för hjärtsvikt



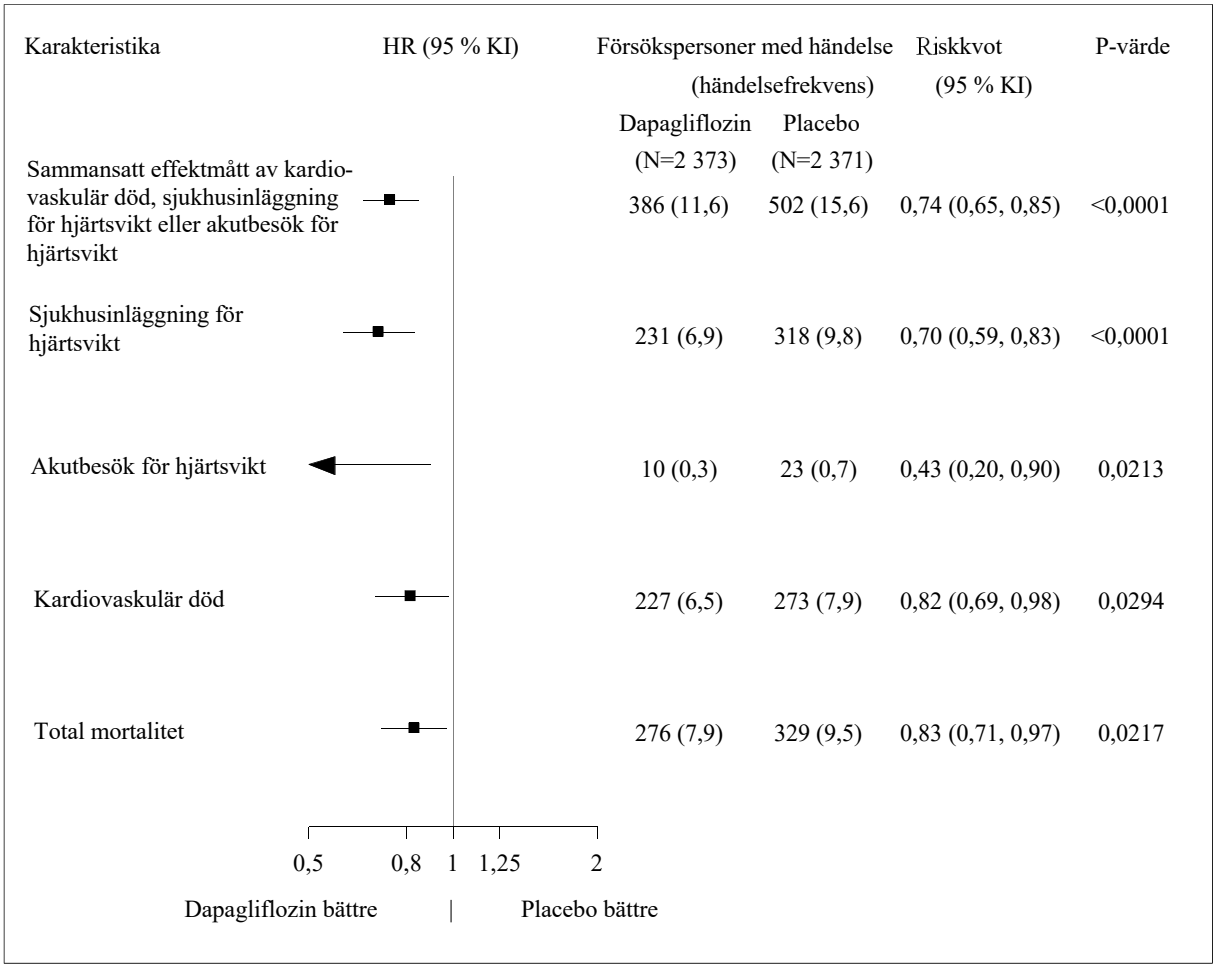
Riskpatienter

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

Ett akutbesök för hjärtsvikt definierades som en akut oplanerad bedömning av en läkare, t.ex. på en akutavdelning, och som krävde behandling för försämring av hjärtsvikt (annat än bara en ökning av orala diuretika). Riskpatienter är antalet patienter med risk i början av perioden.

Alla tre komponenterna i det primära sammansatta effektmåttet bidrog individuellt till behandlingseffekten (figur 4). Det var få akutbesök för hjärtsvikt.

Figur 4: Behandlingseffekter för det primära sammansatta effektmåttet, dess komponenter och total mortalitet



Ett akutbesök för hjärtsvikt definierades som en akut oplanerad bedömning av en läkare, t.ex. på en akutavdelning och som krävde behandling för försämring av hjärtsvikt (annat än bara en ökning av oral diuretika).
Antalet första händelser för de enskilda komponenterna är det faktiska antalet första händelser för varje komponent och motsvarar inte summan av antalet händelser i det sammansatta effektmåttet.
Händelsefrekvenserna presenteras som antalet försökspersoner med händelse per 100 patientår av uppföljning.
p-värden för enskilda komponenter och total mortalitet är nominella.

Dapagliflozin minskade också det totala antalet händelser av sjukhusinläggningar för hjärtsvikt (första och återkommande) och kardiovaskulär död; det var 567 händelser i dapagliflozingruppen jämfört med 742 händelser i placebogruppen (HR 0,75 [95 % KI 0,65, 0,88]; p=0,0002).

Behandlingsnyttan med dapagliflozin observerades hos patienter med hjärtsvikt, både med och utan diabetes mellitus typ 2. Dapagliflozin minskade det primära sammansatta effektmåttet av incidensen av kardiovaskulär död och försämring av hjärtsvikt med en HR på 0,75 (95 % KI 0,63, 0,90) hos patienter med diabetes och 0,73 (95 % KI 0,60, 0,88) hos patienter utan diabetes.

Behandlingsnyttan med dapagliflozin jämfört placebo gällande det primära effektmåttet var också enhetligt i andra subgrupper, inklusive samtidig hjärtsviktsbehandling, njurfunktion (eGFR), ålder, kön och region.

Patientrapporterade resultat – hjärtsviktssymtom
Behandlingseffekten av dapagliflozin på hjärtsviktssymtom bedömdes med hjälp av Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS) som kvantifierar frekvensen av hjärtsviktssymtom och svårighetsgrad, inklusive trötthet, perifert ödem, dyspné och ortopné. Poängen sträcker sig från 0 till 100, där högre poäng representerar bättre hälsotillstånd.

Behandling med dapagliflozin resulterade i en statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull nytta jämfört med placebo vid symtom på hjärtsvikt, mätt som förändring från baslinjen vid månad 8 i

KCCQ-TSS, (Win Ratio 1,18 [95 % KI 1,11, 1,26]; p < 0,0001). Både symtomfrekvens och symtombörda bidrog till resultaten. Nytta sågs både som förbättring av hjärtsviktssymtom och förebyggande av försämring av hjärtsviktssymtom.

I svarsanalyser var andelen patienter med en kliniskt betydelsefull förbättring enligt KCCQ-TSS från baslinjen vid 8 månader, definierad som 5 poäng eller mer, högre för gruppen som behandlades med dapagliflozin jämfört med placebo. Andelen patienter med en klinisk betydelsefull försämring, definierad som 5 poäng eller mer, var lägre för gruppen som behandlades med dapagliflozin jämfört med placebo. Nyttan som observerades med dapagliflozin kvarstod även när en högre poängskillnad för klinisk nytta tillämpades (tabell 10).

Tabell 10. Antal och procent av patienter med kliniskt betydelsefull förbättring och försämring enligt KCCQ-TSS vid 8 månader

Förändring från baslinjen vid 8 månader:	**Dapagliflozin 10 mg n[a]=2 086**	**Placebo n[a]=2 062**		
Förbättring	**n (%) förbättrad[b]**	**n (%) förbättrad[b]**	**Oddskvot[c] (95 % KI)**	**p-värde[f]**
≥ 5 poäng	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06, 1,22)	0,0002
≥ 10 poäng	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05, 1,22)	0,0018
≥ 15 poäng	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01, 1,19)	0,0300
Försämring	**n (%) försämrad[d]**	**n (%) försämrad[d]**	**Oddskvot[e] (95 % KI)**	**p-värde[f]**
≥ 5 poäng	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78, 0,89)	<0,0001
≥ 10 poäng	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79, 0,92)	<0,0001

[a] Antal patienter med en observerad KCCQ-TSS eller som dog före 8 månader.

[b] Antal patienter som hade en observerad förbättring på minst 5, 10 eller 15 poäng från baslinjen. Patienter som dog före den angivna tidpunkten räknas som ej förbättrade.

[c] Vid förbättring är oddskvot > 1 gynnsam för dapagliflozin 10 mg.

[d] Antal patienter som hade en observerad försämring på minst 5 eller 10 poäng från baslinjen. Patienter som dog före den angivna tidpunkten räknas som försämrade.

[e] Vid försämring är oddskvot < 1 gynnsam för dapagliflozin 10 mg.

[f] p-värden är nominella.

Nefropati
Det var få händelser med det renala sammansatta effektmåttet (bekräftad bestående ≥ 50 % minskning av eGFR, ESKD, eller renal död); incidensen var 1,2 % i dapagliflozingruppen och 1,6 % i placebogruppen.

DELIVER-studien: Hjärtsvikt med vänster ventrikulär ejektionsfraktion > 40 %
Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure (DELIVER) var en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på patienter i åldern ≥ 40 år med hjärtsvikt (NYHA-klass II–IV) med LVEF > 40 % och tecken på strukturell hjärtsjukdom, för att bestämma effekten av dapagliflozin jämfört med placebo på incidensen av kardiovaskulär död och försämring av hjärtsvikt.

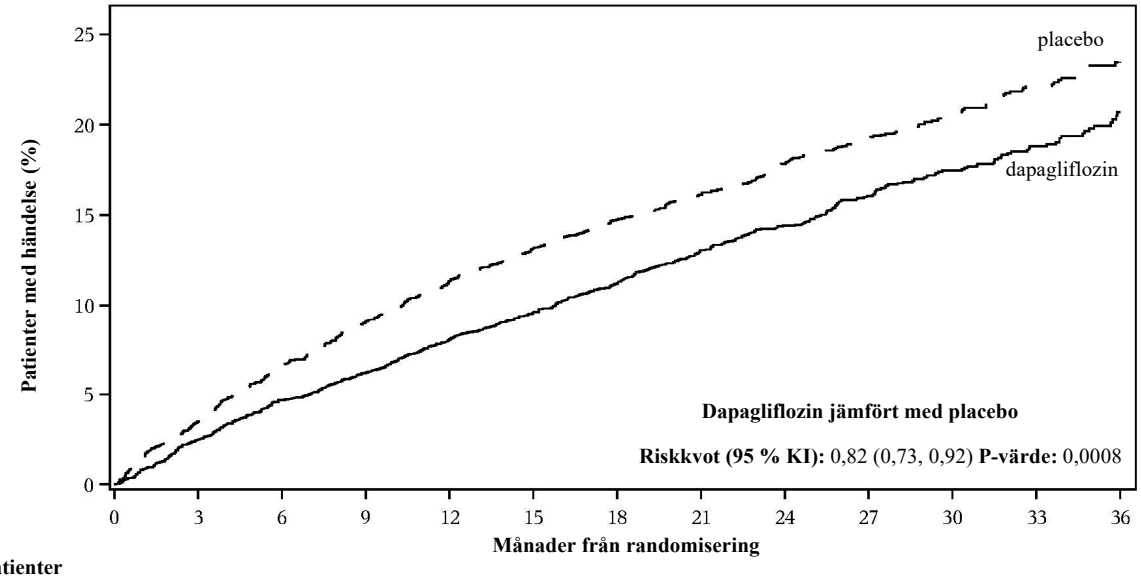
Av 6 263 patienter randomiserades 3 131 till dapagliflozin 10 mg och 3 132 till placebo och följdes upp under en mediantid på 28 månader. Studien omfattade 654 (10 %) patienter med subakut hjärtsvikt (definierad som randomiserad under sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller inom 30 dagar efter utskrivning). Den genomsnittliga åldern för studiepopulationen var 72 år och 56 % var män.

Vid baslinjen klassificerades 75 % av patienterna som NYHA-klass II, 24 % som klass III och 0,3 % som klass IV. Median-LVEF var 54 %, 34 % av patienterna hade LVEF ≤ 49 %, 36 % hade LVEF 50–59 % och 30 % hade LVEF ≥ 60 %. I varje behandlingsgrupp hade 45 % av patienterna anamnes på diabetes mellitus typ 2. Behandlingen vid baslinjen inkluderade ACEi/ARB/ARNI (77 %), betablockerare (83 %), diuretika (98 %) och MRA (43 %).

Genomsnittligt eGFR var 61 ml/min/1,73 m^2, 49 % av patienterna hade eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2, 23 % hade eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2, och 3 % hade eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2.

Dapagliflozin var *överlägset* placebo när det gällde att minska incidensen av det primära sammansatta effektmåttet av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller akutbesök för hjärtsvikt (riskkvot 0,82 [95 % KI 0,73; 0,92]; p = 0,0008) (figur 5).

Figur 5: Tid till första förekomst av det sammansatta effektmåttet av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller akutbesök för hjärtsvikt



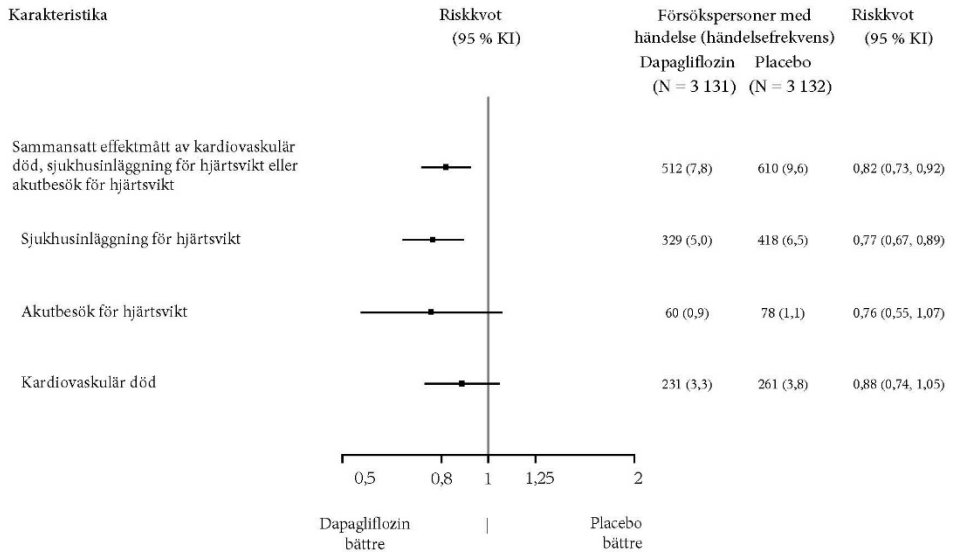
Riskpatienter

Dapagliflozin:	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389
Placebo:	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383

Ett akutbesök för hjärtsvikt definierades som en akut oplanerad bedömning av en läkare, t.ex. på en akutavdelning, och som krävde behandling för försämring av hjärtsvikt (annat än bara en ökning av orala diuretika).
Riskpatienter är antalet riskpatienter i början av perioden.

Figur 6 visar bidraget av de tre komponenterna i det primära sammansatta effektmåttet till behandlingseffekten.

Figur 6: Behandlingseffekter för det primära sammansatta effektmåttet och dess komponenter



Ett akutbesök för hjärtsvikt definierades som en akut oplanerad bedömning av en läkare, t.ex. på en akutavdelning, och som krävde behandling för försämring av hjärtsvikt (annat än bara en ökning av orala diuretika).
Antalet första händelser för de enskilda komponenterna är det faktiska antalet första händelser för varje komponent och motsvarar inte summan av antalet händelser i det sammansatta effektmåttet.
Händelsefrekvenserna presenteras som antalet försökspersoner med händelse per 100 patientår av uppföljning.
Kardiovaskulär död, som här presenteras som en komponent i det primära effektmåttet, testades också som ett sekundärt effektmått under formell kontroll för typ 1-fel.

Dapagliflozin var *överlägset* placebo när det gällde att minska det totala antalet händelser med hjärtsvikt (definierat som första och återkommande sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller akutbesök för hjärtsvikt) och kardiovaskulär död; 815 händelser inträffade i dapagliflozingruppen jämfört med 1 057 händelser i placebogruppen (frekvenskvot 0,77 [95 % KI 0,67; 0,89]; p = 0,0003).

Behandlingsnyttan med dapagliflozin jämfört med placebo gällande det primära effektmåttet observerades i subgrupper av patienter med LVEF ≤ 49 %, 50–59 % och ≥ 60 %. Effekterna var också enhetliga i andra viktiga subgrupper som kategoriserades efter t.ex. ålder, kön, NYHA-klass, NT-proBNP-nivå, subakut status och status av typ 2 diabetes mellitus.

Patientrapporterade resultat – hjärtsviktssymtom
Behandling med dapagliflozin resulterade i en statistiskt signifikant nytta jämfört med placebo vid symtom på hjärtsvikt, mätt som förändring från baslinjen vid månad 8 i KCCQ-TSS, (Win Ratio 1,11 [95 % KI 1,03; 1,21]; p = 0,0086). Både symtomfrekvens och symtombörda bidrog till resultaten.

I svarsanalyser var andelen patienter som upplevde en måttlig (≥ 5 poäng) eller stor (≥ 14 poäng) försämring av KCCQ-TSS från baslinjen vid 8 månader lägre i behandlingsgruppen med dapagliflozin; 24,1 % av patienterna som fick dapagliflozin jämfört med 29,1 % som fick placebo upplevde en måttlig försämring (oddskvot 0,78 [95 % KI 0,64; 0,95]) och 13,5 % av patienterna som fick dapagliflozin jämfört med 18,4 % som fick placebo upplevde en stor försämring (oddskvot 0,70 [95 % KI 0,55; 0,88]). Andelen patienter med en liten till måttlig förbättring (≥ 13 poäng) eller en stor

förbättring (≥ 17 poäng) skilde sig inte åt mellan behandlingsgrupperna.

Hjärtsvikt i studierna DAPA-HF och DELIVER
I en poolad analys av DAPA-HF och DELIVER var riskkvoten för dapagliflozin jämfört med placebo för det sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller akutbesök för hjärtsvikt 0,78 (95 % KI 0,72; 0,85), p < 0,0001. Behandlingseffekten var konsekvent i hela LVEF-området, utan dämpning av effekten baserat på LVEF.

I en förspecificerad poolad analys på patientnivå i studierna DAPA-HF och DELIVER minskade dapagliflozin risken för kardiovaskulär död jämfört med placebo (riskkvot 0,85 [95 % KI 0,75; 0,96], p = 0,0115). Båda studierna bidrog till effekten.

Kronisk njursjukdom

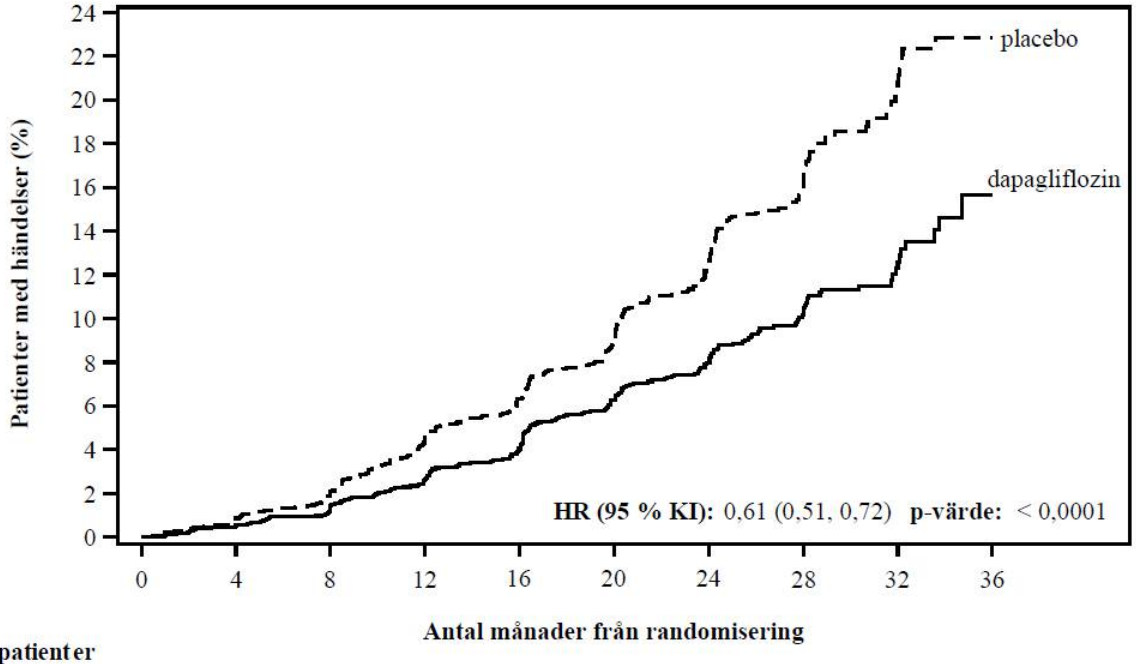
DAPA-CKD-studien (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease) var en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på patienter med kronisk njursjukdom (CKD) med eGFR ≥ 25 till ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 och albuminuri (UACR ≥ 200 och ≤ 5 000 mg/g) för att bestämma effekten av dapagliflozin jämfört med placebo, som tillägg till standardbehandling, på incidensen av det sammansatta effektmåttet bestående av ≥ 50 % varaktig minskning av eGFR, njursjukdom i slutstadiet (ESKD) (definierad som varaktig eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2, kronisk dialysbehandling eller njurtransplantation), kardiovaskulär eller renal död.

Av 4 304 patienter randomiserades 2 152 till dapagliflozin 10 mg och 2 152 till placebo och följdes upp under en mediantid på 28,5 månader. Behandlingen fortsatte om eGFR föll till nivåer under 25 ml/min/1,73 m^2 under studien och kunde fortsätta i de fall dialys behövdes.

Den genomsnittliga åldern för studiepopulationen var 61,8 år, 66,9 % var män. Vid baslinjen var genomsnittligt eGFR 43,1 ml/min/1,73 m^2 och median UACR var 949,3 mg/g, 44,1 % av patienterna hade eGFR 30 till < 45 ml/min/1,73 m^2 och 14,5 % hade eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2. 67,5 % av patienterna hade diabetes mellitus typ 2. Patienterna stod på standardbehandling; 97,0 % av patienterna behandlades med ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB).

Studien avbröts i förtid på grund av effekt före den planerade analysen, baserat på en rekommendation från den oberoende Data Monitoring Committee. Dapagliflozin var överlägset placebo när det gällde att förebygga det sammansatta effektmåttet bestående av ≥ 50 % varaktig minskning av eGFR, njursjukdom i slutstadiet, kardiovaskulär eller renal död. Baserat på Kaplan-Meier-kurva för tid till första händelse av det primära sammansatta effektmåttet sågs behandlingseffekt med början vid 4 månader och den bibehölls till studiens slut (figur 7).

Figur 7: Tid till första händelse av det primära sammansatta effektmåttet bestående av ≥ 50 % varaktig minskning av eGFR, njursjukdom i slutstadiet, kardiovaskulär eller renal död



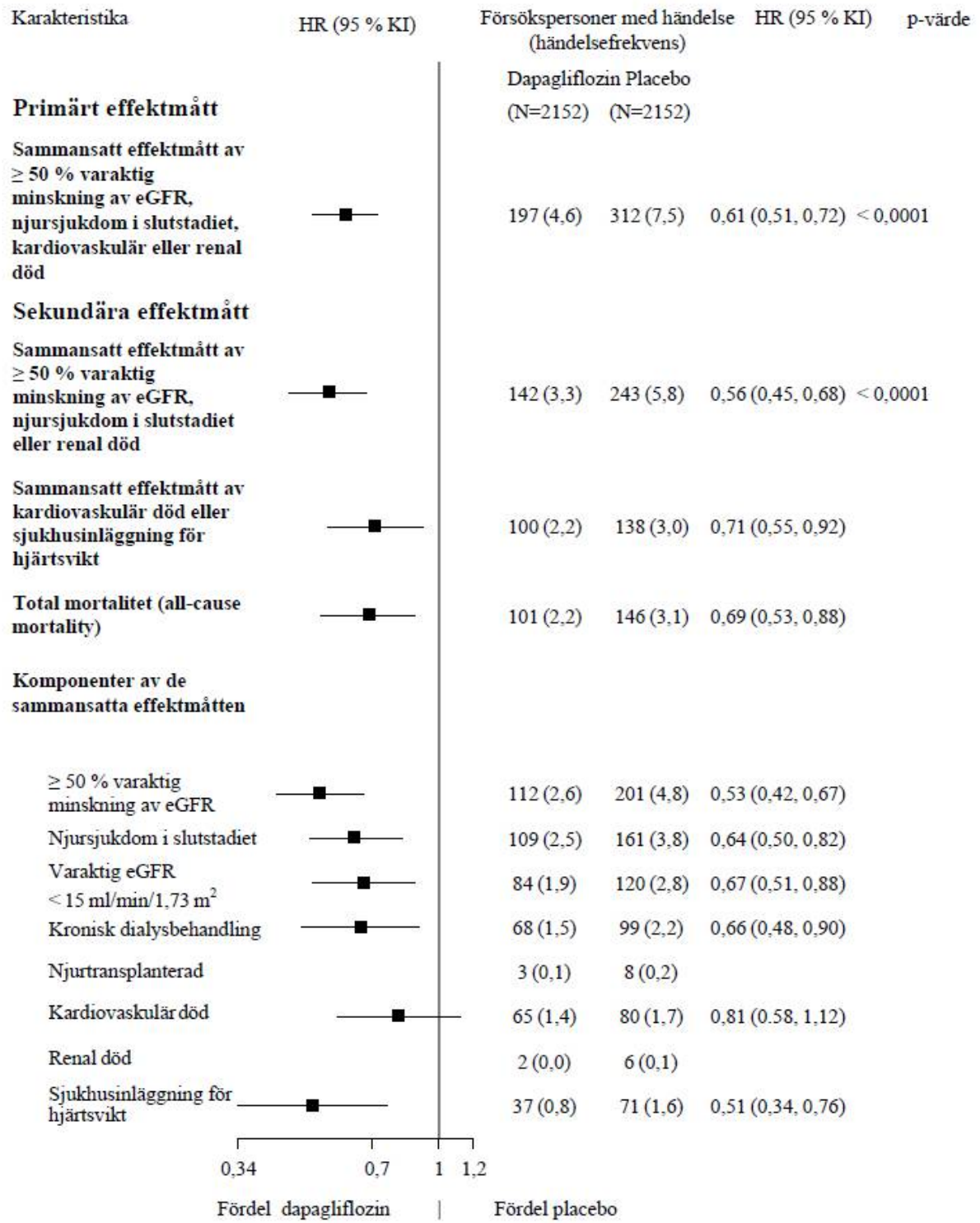
Riskpatienter

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

Riskpatienter är antalet riskpatienter vid periodens början.

Alla fyra komponenterna i det primära sammansatta effektmåttet bidrog individuellt till behandlingseffekten. Dapagliflozin reducerade även incidensen av det sammansatta effektmåttet bestående av ≥ 50 % varaktig minskning av eGFR, njursjukdom i slutstadiet eller renal död och det sammansatta effektmåttet av kardivaskulär död och sjukhusinläggning för hjärtsvikt. Behandling med dapagliflozin förbättrade total överlevnad hos patienter med kronisk njursjukdom med en signifikant reduktion av total mortalitet (figur 8).

Figur 8: Behandlingseffekter på det primära och de sekundära sammansatta effektmåtten, deras individuella komponenter samt total mortalitet



Antalet första händelser för de enskilda komponenterna är det faktiska antalet första händelser för varje komponent och motsvarar inte summan av antalet händelser i det sammansatta effektmåttet.
Händelsefrekvenserna presenteras som antalet försökspersoner med händelse per 100 patientår av uppföljning.
Estimat för riskkvot presenteras inte för subgrupper med färre än 15 händelser totalt, båda armar kombinerade.

Behandlingsnyttan med dapagliflozin var konsekvent hos patienter med kronisk njursjukdom med diabetes mellitus typ 2 och utan diabetes. Dapagliflozin reducerade det primära sammansatta effektmåttet bestående av ≥ 50 % varaktig minskning av eGFR, njursjukdom i slutstadiet, kardiovaskulär eller renal död med en riskkvot på 0,64 (95 % KI 0,52, 0,79) hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och 0,50 (95 % KI 0,35, 0,72) hos patienter utan diabetes.

Behandlingsnyttan med dapagliflozin jämfört placebo på det primära effektmåttet var också konsekvent i andra nyckelgrupper, inklusive eGFR, ålder, kön och region.

Pediatrisk population

Diabetes mellitus typ 2
I en klinisk studie på barn och ungdomar i åldern 10-24 år med diabetes mellitus typ 2, randomiserades 39 patienter till dapagliflozin 10 mg och 33 patienter till placebo, som tilläggsbehandling till metformin, insulin eller en kombination av metformin och insulin. Vid randomiseringen var 74 % av patienterna < 18 år. Den justerade genomsnittliga förändringen av HbA1c från baslinjen till vecka 24 var -0,75 % (95 % KI -1,65, 0,15) för dapagliflozin i förhållande till placebo. I åldersgruppen < 18 år var den justerade genomsnittliga förändringen av HbA1c -0,59 % (95 % KI -1,66, 0,48) för dapagliflozin i förhållande till placebo. I åldersgruppen ≥ 18 år var den genomsnittliga förändringen av HbA1c från baslinjen -1,52 % i dapagliflozingruppen (n=9) och 0,17 % i placebogruppen (n=6). Effekt och säkerhet liknade den som observerats för den vuxna populationen som behandlats med dapagliflozin. Säkerhet och tolerabilitet bekräftades ytterligare i en 28 veckors förlängning av studien med avseende på säkerhet.

Hjärtsvikt och kronisk njursjukdom
Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för dapagliflozin för alla grupper av den pediatriska populationen för att förebygga kardiovaskulära händelser hos patienter med kronisk hjärtsvikt och vid behandling av kronisk njursjukdom (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

Den genomsnittliga terminala halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) för dapagliflozin var 12,9 timmar efter en oral engångsdos av dapagliflozin 10 mg till friska försöksdeltagare. Genomsnittlig total systemisk

clearance av dapagliflozin som administrerats intravenöst var 207 ml/min. Dapagliflozin och relaterade metaboliter elimineras i första hand via urinutsöndring med mindre än 2 % som oförändrat dapagliflozin. Efter administrering av en dos 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin återfanns 96 %, varav 75 % i urin och 21 % i faeces. I faeces utsöndrades cirka 15 % av dosen som huvudmetabolit.

Linjäritet

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion
Vid steady state (20 mg dapagliflozin en gång dagligen i 7 dagar) hade försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 och lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (enligt bestämning av plasmaclearance av iohexol) en genomsnittlig systemisk exponering för dapagliflozin på 32 %, 60 % respektive 87 % högre än försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion. Utsöndringen av glukos i urinen under 24 timmar vid steady state var starkt beroende av njurfunktionen och 85, 52, 18 och 11 g glukos/dag utsöndrades av försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion eller lindrigt, måttligt respektive svårt nedsatt njurfunktion. Påverkan av hemodialys på exponering för dapagliflozin är inte känd. Effekten av nedsatt njurfunktion på systemisk exponering utvärderades i en populationsfarmakokinetisk modell. I överensstämmelse med tidigare resultat var ”model predicted AUC” högre hos patienter med kronisk njursjukdom jämfört med patienter med normal njurfunktion och det var ingen betydelsefull skillnad mellan patienter med kronisk njursjukdom med diabetes mellitus typ 2 och utan diabetes.

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

Äldre (≥ 65 år)
Det finns ingen kliniskt betydelsefull ökning av exponeringen enbart baserat på ålder hos försöksdeltagare upp till 70 års ålder. En ökad exponering på grund av åldersrelaterad försämring av njurfunktionen kan emellertid förväntas. Det finns inte tillräckligt med data för att dra några slutsatser beträffande exponering av patienter > 70 års ålder.

Pediatrisk population
Farmakokinetiken och farmakodynamiken (glukosuri) hos barn i åldern 10-17 år med diabetes mellitus typ 2 liknade dem som observerats hos vuxna med diabetes mellitus typ 2.

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

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

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

I en separat studie av pre- och postnatal utveckling doserades modersråttor från den 6:e gestationsdagen till den 21:a postnatala dagen, och ungarna exponerades indirekt *in utero* och under digivningen. (En satellitstudie genomfördes för att bedöma exponeringen för dapagliflozin i mjölk och av ungarna.) Ökad incidens eller svårighetsgrad av njurbäckendilatation observerades hos vuxen avkomma från behandlade mödrar, men bara vid den högsta testade dosen (associerad exponering för dapagliflozin av moder och ungar var 1 415 respektive 137 gånger högre än värdena hos människa vid maximal rekommenderad human dos). Ytterligare utvecklingstoxicitet var begränsad till dosrelaterad minskning av ungarnas kroppsvikt och observerades endast vid doser ≥ 15 mg/kg/dag (associerat med en exponering av ungarna som är ≥ 29 gånger högre än värdena hos människa vid maximal rekommenderad human dos). Evidens för toxicitet hos modern uppvisades endast vid den högsta testade dosen, och begränsades till en övergående minskning av kroppsvikt och matkonsumtion vid dosen. Nivån för ingen observerad biverkning (NOAEL) för utvecklingstoxicitet, den lägsta testade dosen, är associerad med en maternell systemisk exponeringsmultipel som är cirka 19 gånger högre än värdet hos människa vid maximal rekommenderad human dos.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460i)
Laktos
Krospovidon (E1202)
Kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar krävs för detta läkemedel.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/Alu-blister

Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter

Förpackningsstorlekar om 14, 28 och 98 filmdragerade tabletter i icke perforerade kalenderblister.
Förpackningsstorlekar om 30x1 och 90x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter

Förpackningsstorlekar om 14, 28 och 98 filmdragerade tabletter i icke perforerade kalenderblister.
Förpackningsstorlekar om 10x1, 30x1 och 90x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter

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

Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter

EU/1/12/795/006 14 filmdragerade tabletter
EU/1/12/795/007 28 filmdragerade tabletter
EU/1/12/795/008 98 filmdragerade tabletter
EU/1/12/795/009 30 x 1 (endos) filmdragerade tabletter
EU/1/12/795/010 90 x 1 (endos) filmdragerade tabletter
EU/1/12/795/011 10 x 1 (endos) filmdragerade tabletter

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 november 2012
Datum för den senaste förnyelsen: 28 augusti 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

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

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

- **Riskhanteringsplan**

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

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

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG 5 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter
dapagliflozin

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

filmdragerade tabletter

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

forxiga 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERADE ENDOSBLISTER 5 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 5 mg tabletter
dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ICKE PERFORERADE KALENDERBLISTER 5 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 5 mg tabletter
dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag Tisdag Onsdag Torsdag Fredag Lördag Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG 10 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter
dapagliflozin

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

filmdragerade tabletter

10x1 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30x1 filmdragerade tabletter
90x1 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/795/006 14 filmdragerade tabletter
EU/1/12/795/007 28 filmdragerade tabletter
EU/1/12/795/008 98 filmdragerade tabletter
EU/1/12/795/009 30 x 1 (endos) filmdragerade tabletter
EU/1/12/795/010 90 x 1 (endos) filmdragerade tabletter
EU/1/12/795/011 10 x 1 (endos) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

forxiga 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERADE ENDOSBLISTER 10 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 10 mg tabletter
dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ICKE PERFORERADE KALENDERBLISTER 10 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Forxiga 10 mg tabletter
dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag Tisdag Onsdag Torsdag Fredag Lördag Söndag

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter
Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter
dapagliflozin

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

I denna bipacksedel finns information om följande

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

1. Vad Forxiga är och vad det används för

Vad Forxiga är
Forxiga innehåller den aktiva substansen dapagliflozin. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas ”natriumglukossamtransportör (SGLT2)-hämmare”. De verkar genom att blockera SGLT2-proteinet i dina njurar. Genom att blockera detta protein avlägsnas blodsocker (glukos), salt (natrium) och vatten från din kropp via urinen.

Vad Forxiga används för
Forxiga används för att behandla:

- **Typ 2-diabetes:**
  - hos vuxna och barn i åldern 10 år och äldre.
  - om din typ 2-diabetes inte kan kontrolleras med kost och motion.
  - Forxiga kan användas ensamt eller tillsammans med andra läkemedel för behandling av diabetes.
  - Det är viktigt att fortsätta att följa de råd om kost och motion som du har fått från din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

- **Hjärtsvikt**
  - hos vuxna (18 år och äldre) när hjärtat inte pumpar blod så bra som det borde..

- **Kronisk njursjukdom**
  - hos vuxna med nedsatt njurfunktion.

Vad är typ 2-diabetes och hur kan Forxiga hjälpa?
- Vid typ 2-diabetes tillverkar inte din kropp tillräckligt med insulin eller kan inte använda insulinet som bildas på rätt sätt. Detta leder till en hög blodsockernivå. Detta kan leda till allvarliga problem såsom hjärt- eller njursjukdom, blindhet och dålig cirkulation i dina armar och ben.
- Forxiga verkar genom att avlägsna överflödigt socker från din kropp. Det kan också hjälpa till att förebygga hjärtsjukdom.

Vad är hjärtsvikt och hur kan Forxiga hjälpa?

- Denna typ av hjärtsvikt inträffar när hjärtat inte pumpar blod till lungorna och resten av kroppen så bra som det borde. Detta kan leda till allvarliga medicinska problem och behov av sjukhusvård.
- De vanligaste symtomen på hjärtsvikt är andfåddhet, att känna sig trött eller mycket trött hela tiden, och svullna vrister.
- Forxiga hjälper till att skydda ditt hjärta från att bli sämre och förbättrar dina symptom. Det kan minska behovet av att åka till sjukhuset och kan hjälpa vissa patienter att leva längre.

Vad är kronisk njursjukdom och hur kan Forxiga hjälpa?

- När du har kronisk njursjukdom kan dina njurar gradvis förlora sin funktion. Detta betyder att de inte kan rena och filtrera blodet som de ska. Förlorad njurfunktion kan leda till allvarliga medicinska problem och behov av sjukhusvård.
- Forxiga hjälper till att skydda njurarna från att förlora sin funktion. Detta kan hjälpa vissa patienter att leva längre.

2. Vad du behöver veta innan du tar Forxiga

Ta inte Forxiga

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

Varningar och försiktighet
Kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus

Diabetesketoacidos:

- Om du har diabetes och upplever illamående eller kräkningar, magsmärtor, kraftig törst, snabb och djup andning, förvirring, ovanlig sömnighet eller trötthet, en sötaktig andedräkt, en sötaktig smak eller metallsmak i munnen, en annorlunda lukt på urin eller svett eller snabb viktminskning.
- Symtomen ovan kan vara tecken på ”diabetesketoacidos” – ett sällsynt men allvarligt, ibland livshotande problem som du kan få vid diabetes på grund av ökade nivåer av ”ketonkroppar” i urinen eller blodet. Detta visar sig i tester.
- Risken för att utveckla diabetesketoacidos kan öka vid utdragen fasta, hög alkoholkonsumtion, vätskebrist, plötslig sänkning av insulindosen eller ett större behov av insulin på grund av en större operation eller en allvarlig sjukdom.
- När du behandlas med Forxiga kan diabetesketoacidos inträffa även om din blodsockernivå är normal.

Om du misstänker att du har diabetesketoacidos, kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus och ta inte detta läkemedel.

Nekrotiserande fasciit i perineum:

- Tala genast med din läkare om du drabbas av en kombination av symtom som smärta, ömhet, rodnad eller svullnad i könsorganen eller området mellan könsorganen och ändtarmen tillsammans med feber eller allmän sjukdomskänsla. Dessa symtom kan vara ett tecken på en sällsynt men allvarlig och i värsta fall livshotande infektion som kallas nekrotiserande fasciit i perineum eller Fourniers gangrän vilken förstör vävnaden under huden. Fourniers gangrän måste behandlas omedelbart.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Forxiga

- om du har ”typ 1-diabetes” – den typ som vanligvis börjar när man är ung, och kroppen inte producerar något insulin. Forxiga ska inte användas för att behandla detta tillstånd.
- om du har diabetes och har problem med njurarna – din läkare kan be dig ta ett ytterligare eller ett annat läkemedel för att kontrollera ditt blodsocker.
- om du har problem med levern – din läkare kan börja ge dig en lägre dos.

- om du får läkemedel som sänker blodtrycket (blodtryckssänkande medel) och har haft lågt blodtryck (hypotoni). Mer information ges nedan under ”Andra läkemedel och Forxiga.”
- om du har mycket höga nivåer av socker i blodet som kan göra att du kan bli uttorkad (tappa för mycket kroppsvätska). Möjliga symtom på uttorkning anges i avsnitt 4. Tala om för din läkare innan du börjar ta Forxiga om du har något av dessa tecken.
- om du får illamående, kräkningar eller feber eller om du inte kan äta eller dricka. Dessa tillstånd kan orsaka uttorkning. Din läkare kan be dig sluta ta Forxiga tills du återhämtat dig för att förhindra uttorkning.
- om du ofta får urinvägsinfektioner.

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

Diabetes och fotvård
Om du har diabetes är det viktigt att kontrollera fötterna regelbundet och att följa de råd om fotvård som lämnas av sjukvårdspersonalen.

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

Barn och ungdomar
Forxiga kan användas till barn i åldern 10 år och äldre för behandling av typ 2-diabetes. Det finns inga tillgängliga data för barn under 10 år.

Forxiga rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder för behandling av hjärtsvikt eller kronisk njursjukdom, eftersom det inte har studerats hos dessa patienter.

Andra läkemedel och Forxiga
Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.
Tala i synnerhet om för din läkare:
- om du tar ett läkemedel som används för att avlägsna vätska från kroppen (diuretika).
- om du tar andra läkemedel som sänker blodsockernivåerna, till exempel insulin eller ett läkemedel som innehåller ”sulfonureider”. Din läkare vill kanske sänka dosen av de andra läkemedlen för att förhindra att du får låga blodsockernivåer (hypoglykemi).
- om du tar litium eftersom Forxiga kan minska mängden litium i blodet.

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

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

Körförmåga och användning av maskiner
Forxiga har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Om du tar detta läkemedel tillsammans med andra läkemedel som kallas sulfonureider eller med insulin kan detta orsaka alltför låga blodsockernivåer (hypoglykemi), som kan orsaka symtom såsom skakningar, svettning och synförändring och påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner.

Kör inte bil och använd inte några verktyg eller maskiner om du känner dig yr när du tar Forxiga.

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

3. Hur du tar Forxiga

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

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

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

Din läkare kan ordinera Forxiga tillsammans med annat/andra läkemedel. Kom ihåg att ta dessa andra läkemedel enligt läkarens anvisningar. Det ger det bästa resultatet för din hälsa.

Kost och motion kan hjälpa din kropp att bättre utnyttja blodsockret. Om du har diabetes är det viktigt att du fortsätter följa de kost- och motionsprogram som din läkare rekommenderat medan du tar Forxiga.

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

Om du har glömt att ta Forxiga
Vad du ska göra om du har glömt att ta en tablett beror på hur lång tid det är kvar tills nästa dos.
- Om det är 12 timmar eller mer tills du ska ta nästa dos, ta en dos Forxiga så snart du kommer ihåg det. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.
- Om det är mindre än 12 timmar tills du ska ta nästa dos, hoppa över den glömda dosen. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.
- Ta inte dubbel dos Forxiga för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Forxiga
Sluta inte ta Forxiga utan att först tala med din läkare. Om du har diabetes kan ditt blodsocker höjas om du inte tar detta läkemedel.

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

- **angioödem,** är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare).
  Detta är tecknen på angioödem:
  - svullnad av ansikte, tunga eller svalg
  - svårigheter att svälja
  - nässelutslag och andningssvårigheter

- **diabetesketoacidos -** detta är sällsynt förekommande hos patienter med typ 2-diabetes (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
  Detta är tecknen på diabetesketoacidos (se även avsnitt 2 Varningar och försiktighet):
  - förhöjda nivåer av ”ketonkroppar” i urinen eller blodet
  - illamående eller kräkningar
  - magsmärta
  - kraftig törst
  - snabb och djup andning
  - förvirring
  - ovanlig sömnighet eller trötthet
  - en sötaktig lukt på andedräkten, en sötaktig smak eller metallsmak i munnen eller en annorlunda lukt på urin eller svett
  - snabb viktminskning.

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

- **nekrotiserande fasciit i perineum** eller Fourniers gangrän, en allvarlig mjukvävnadsinfektion i könsorganen eller området mellan könsorganen och ändtarmen, är mycket sällsynt.

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

- **urinvägsinfektion,** är vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).
  Följande är symtom på svår urinvägsinfektion:
  - feber och/eller frossa
  - brännande känsla vid vattenkastning (urinering)
  - smärta i ryggen eller sidan.

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

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

- **låga blodsockernivåer** (hypoglykemi), detta är mycket vanligt (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) hos patienter med diabetes som tar detta läkemedel med sulfonureider eller insulin.
  Följande är symtom på lågt blodsocker:
  - skakningar, svettningar, stark oro, snabba hjärtslag
  - hungerkänsla, huvudvärk, synförändringar
  - humörförändring eller förvirringskänsla.

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

Övriga biverkningar vid användning av Forxiga:
Vanliga
- infektion i underlivet (torsk) på penis eller i slidan (kan ge irritation, klåda, onormal flytning eller lukt)
- ryggsmärta
- större urinmängd än vanligt eller behov av att kissa oftare
- förändringar av blodkolesterol- eller blodfettnivåerna (visat i tester)
- ökningar av mängden röda blodkroppar i blodet (visat i tester)

- minskning av kreatininclearance, ett mått på njurfunktionen (visat i tester) i början av behandlingen
- yrsel
- utslag

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)
- förlust av för mycket vätska från din kropp (dehydrering, tecken kan inkludera mycket torr eller klibbig mun, kissa lite eller inget alls, eller snabba hjärtslag)
- törst
- förstoppning
- uppvaknande på natten för att kissa
- muntorrhet
- viktminskning
- ökning av kreatinin (visat genom laboratorieblodprover) i början av behandlingen
- ökning av urea (visat genom laboratorieblodprover)

Mycket sällsynta
- inflammation i njurarna (tubulointerstitiell nefrit)

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

5. Hur Forxiga ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterförpackningen eller kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är dapagliflozin.
  Varje Forxiga 5 mg filmdragerad tablett (tablett) innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin.
  Varje Forxiga 10 mg filmdragerad tablett (tablett) innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 10 mg dapagliflozin.
- Övriga innehållsämnen är:
  - tablettkärna: mikrokristallin cellulosa (E460i), laktos (se avsnitt 2 ”Forxiga innehåller laktos”), krospovidon (E1202), kiseldioxid (E551), magnesiumstearat (E470b).
  - filmdragering: polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), makrogol 3350 (E1521), talk (E553b), gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Forxiga 5 mg filmdragerade tabletter är gula och runda med en diameter på 0,7 cm. De har ”5” på den ena sidan och ”1427” på den andra sidan.

Forxiga 10 mg filmdragerade tabletter är gula och rombiska, ungefär 1,1 x 0,8 cm diagonalt. De har ”10” på den ena sidan och ”1428” på den andra sidan.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

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

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

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

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

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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