

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Dapagliflozin Krka d.d. 5 mg filmuhúðaðar töflur
Dapagliflozin Krka d.d. 10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Dapagliflozin Krka d.d. 5 mg filmuhúðaðar töflur
Hver tafla inniheldur 5 mg af dapagliflozini.

Dapagliflozin Krka d.d. 10 mg filmuhúðaðar töflur
Hver tafla inniheldur 10 mg af dapagliflozini.

Hjálparefni með þekkta verkun
Dapagliflozin Krka d.d. 5 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 48,69 mg af laktósa.

Dapagliflozin Krka d.d. 10 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 97,38 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Dapagliflozin Krka d.d. 5 mg filmuhúðaðar töflur
Ljósugulbrúnar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur merktar með „5“ á annarri hlið. Þvermál töflu: u.þ.b. 7 mm.

Dapagliflozin Krka d.d. 10 mg filmuhúðaðar töflur
Ljósugulbrúnar, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með deiliskoru á annarri hlið. Taflan er merkt með „1“ öðrum megin við deiliskoruna og „0“ hinum megin. Töflunni má skipta í jafna skammta. Þvermál töflu: u.þ.b. 13 x 6,5 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sykursýki af tegund 2

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

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

Fyrir niðurstöður rannsókna með tilliti til samsettra meðferða, áhrifa á blóðsykurstjórn, aukaverkana á hjarta og æðakerfi og nýru hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og rannsóknabýði, sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1.

Hjartabilun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2

Dapagliflozin Krka d.d. er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum með sykursýki af tegund 2 við langvarandi hjartabilun með einkennum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Sykursýki af tegund 2

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

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

Hjartabilun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2

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

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun byggd á nýrnastarfsemi.

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

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er ráðlögð aðlögun skammta á grundvelli aldurs.

Börn

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

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

Lyfjagjöf

Dapagliflozin má taka inn einu sinni á sólarhring, með eða án fæðu, hvenær dagsins sem er. Töflurnar á að gleypa með hálfu glasi af vatni. Skipta má 10 mg töflunni í jafna skammta eða svo auðveldara verði að kyngja henni.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

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

Skert nýrnastarfsemi

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

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

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Notkun hjá sjúklingum í hættu á blóðrúmmálsskerðingu og/eða lágþrýstingi

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

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

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

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

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

Hafa verður í huga hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki ef ósértæk einkenni koma fram, svo sem ógleði, uppköst, lysterleysi, kviðverkir, mikill þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óvanaleg þreyta eða syfja. Tafarlaust skal meta sjúklinga með tilliti til ketónblóðsýringar ef þeir fá þessi einkenni, óháð blóðsykurgildum.

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

Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem leggjast inn á sjúkrahús vegna stórra aðgerða eða skyndilegra alvarlegra veikinda. Ráðlagt er að fylgjast með ketóngildum hjá þessum sjúklingum.

Ketóngildi á frekar að mæla í blóði en í þvagi. Hefja má meðferð með dapagliflozini aftur þegar ketóngildi eru eðlileg og ástand sjúklings er orðið stöðugt.

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

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

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

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

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

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

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

Þvagfærasýkingar

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

Aldraðir (≥ 65 ára)

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

Meiri líkur eru á að aldraðir sjúklingar séu með skerta nýrnastarfsemi, og/eða séu á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem geta valdið breytingum á nýrnastarfsemi, eins og angíótensín-breytiensíms (ACE)-hemlum eða angíótensín II viðtakablokkum. Sömu ráðleggingar varðandi nýrnastarfsemi eiga við um aldraða sjúklinga og alla sjúklinga (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Hjartabilun

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

Hjartavöðvakvilli vegna íferðar

Sjúklingar með hjartavöðvakvilla vegna íferðar hafa ekki verið rannsakaðir.

Langvinnur nýrnasjúkdómur

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

Hækkun blóðkornaskila

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

Aflimun neðri útlims

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

Þvagpróf

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

Hjálparefni

Dapagliflozin Krka d.d. inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir á lyfhrif

Þvagræsilyf

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

Insúlín og lyf sem örva insúlínseytingu

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

Milliverkanir á lyfjahlörf

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

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

Áhrif annarra lyfja á dapagliflozin

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

Eftir samhliða gjöf dapagliflozins og rifampicins (örvi ýmissa virkra flutnings- og umbrotsensíma) sást 22% minnkun á altækri útsetningu (AUC) fyrir dapagliflozini, en án klínískt mikilvægra áhrifa á 24 klst. úthreinsun glúkósa með þvagi. Skammtaaðlögun er ekki ráðlögð. Ekki er búið við klínískum áhrifum, sem skipta máli, með öðrum örvum (t.d. karbamazepíni, fenýtóíni, fenóbarbitali). Eftir samhliða gjöf dapagliflozins og mefenamicsýru (UGT1A9 hemill) sást 55% aukning á altækri útsetningu fyrir dapagliflozini, en engin klínískt mikilvæg áhrif á 24 klst. úthreinsun glúkósa með þvagi. Skammtaaðlögun er ekki ráðlögð.

Áhrif dapagliflozins á önnur lyf

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

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

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

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

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

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

Ef þungun er staðfest skal stöðva meðferð með dapagliflozini.

Brjóstgjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dapagliflozin Krka d.d. hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vara skal sjúklinga við hættu á blóðsykurfalli þegar dapagliflozin er notað í samsettri meðferð með súlfónýlúrealyfi eða insúlíni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Sykursýki af tegund 2

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

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

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

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

Hjartabilun

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

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

Langvinnur nýrnasjúkdómur

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á nýru hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm (DAPA-CKD) fengu 2.149 sjúklingar dapagliflozin 10 mg og 2.149 sjúklingar fengu lyfleysu þar sem miðgildistími útsetningar var 27 mánuðir. Í sjúklingaþýðinu voru sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og án sykursýki, með $eGFR \geq 25$ til ≤ 75 ml/mín./1,73 m², og albúmínmigu (hlutfall albúmíns og kreatíníns í þvagi [UACR] ≥ 200 og ≤ 5.000 mg/g. Meðferð var haldið áfram ef $eGFR$ fór undir 25 ml/mín./1,73 m².

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

Tafla með aukaverkunum

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

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

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

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

^bSjá viðeigandi undirkafla varðandi nánari upplýsingar.

^cSkapa- og leggangabólga, húfubólga (balanitis), og tengdar sýkingar í kynfærum, eiga t.d. við um fyrirfram skilgreindu hugtök: sveppasýking í sköpum og kynfærum, sýking í leggöngum, húfubólga, sveppasýking í kynfærum, hvítsveppasýking í sköpum og leggöngum, skapa- og leggangabólga, hvítsveppasýking í húfu, hvítsveppasýking í kynfærum,

sýking í kynfærum, sýking í kynfærum karla, reðursýking, skapabólga, skapabólga vegna bakteríusýkingar, graftarkýli á sköpum.

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

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

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

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

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

^fSjá kafla 4.4.

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

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

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

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Skapa- og leggangabólga, húfubólga og tengdar sýkingar í kynfærum

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

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

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

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

Tilkynnt hefur verið um forhúðarþrengsli/áunnin forhúðarþrengsli samhliða sýkingum í kynfærum og stundum hefur umskurður verið nauðsynlegur.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

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

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

Blóðsykurfall

Tíðni blóðsykurfalls var háð bakgrunnsmeðferð í klínísku rannsóknunum á sykursýki.

Fyrir rannsóknir á dapagliflozini sem einlyfjameðferð, sem viðbótarmeðferð við metformin eða sem viðbótarmeðferð við sitagliptin (með eða án metformins) var tíðni minni háttar tilvika blóðsykurfalls svipuð (< 5%) í meðferðarhópnum, þ.m.t. í lyfleysuhópnum fyrir allt að 102 vikna meðferð. Í öllum rannsóknunum voru meiri háttar tilvik blóðsykurfalls sjaldgæf og sambærileg milli hópa sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini eða lyfleysu. Í rannsóknunum með viðbótarmeðferð við súlfónýlúrealyf og viðbótarmeðferð við insúlín var tíðni blóðsykurfalls hærrí (sjá kafla 4.5). Í rannsókn á viðbótarmeðferð við glimepiríð, í viku 24 og 48, var oftast greint frá minni háttar tilvikum blóðsykurfalls í hópnum sem meðhöndlaður var með dapagliflozini 10 mg ásamt glimepiríði (6,0% og 7,9%, talið í sömu röð) en í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt glimepiríði (2,1% og 2,1%, talið í sömu röð).

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

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

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

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

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

Blóðrúmmálsskerðing

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

Í DECLARE rannsókninni var fjöldi sjúklinga með tilvik sem benda til blóðrúmmálsskerðingar jafnt skipt á milli meðferðarhópa: 213 (2,5%) í dapagliflozinhópnum og 207 (2,4%) í lyfleysuhópnum. Greint var frá alvarlegum aukaverkunum hjá 81 (0,9%) í dapagliflozinhópnum og 70 (0,8%) í lyfleysuhópnum. Yfirleitt var fjöldi tilvika svipaður hjá meðferðarhópnum með tilliti til allra undirhópa hvað varðar aldur, notkun þvagræsilyfja, blóðþrýsting og notkun angíótensín breytiensím

(ACE)-hemla/angíótensín II viðtakablokka (ARB). Hjá sjúklingum með upphafsgildi eGFR <60 ml/mín./1,73 m² voru 19 tilvik alvarlegra aukaverkana sem bentu til blóðrúmmálsskerðingar í dapagliflozinhópnum og 13 tilvik í lyfleysuhópnum.

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

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

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2

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

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

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

Þvagfærasýkingar

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

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

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

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

varðar alvarlegar aukaverkanir og 1 [0,1%] samanborið við 0 hvað varðar aukaverkanir sem leiddu til stöðvunar meðferðar í dapagliflozin- og lyfleysuhópnum, talið í sömu röð).

Kreatínín- aukning

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

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

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

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

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

Börn

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Einkenni

Hjá heilbrigðum einstaklingum kom ekki fram eiturverkun eftir inntöku stakra skammta af dapagliflozini, sem voru allt að 500 mg (50-faldur ráðlagður skammtur fyrir menn). Þessir einstaklingar voru með greinanlegt magn glúkósa í þvagi í skammtatengdan tíma (að minnsta kosti 5 daga eftir 500 mg skammt) og engar tilkynningar bárust um vökvaskort, lágþrýsting eða blóðsaltaójafnvægi og engin klínísk mikilvæg áhrif komu fram á QTc-bil. Tíðni blóðsykurfalls var

svipuð samanborið við lyfleysu. Í klínískum rannsóknum voru skammtar allt að 100 mg gefnir heilbrigðum einstaklingum einu sinni á dag (10-faldur hámarksskammtur ráðlagður fyrir menn) í 2 vikur, og einstaklingum með sykursýki af tegund 2, tíðni blóðsykurfalls var örlítið hærri en hjá þeim sem fengu lyfleysu og var ekki háð skammti. Tíðni aukaverkana, þ.m.t. vökvaskortur og lágþrýstingur var svipuð hjá þeim sem fengu lyfleysu. Ekki voru klínískt mikilvægar breytingar á viðmiðunarpáttum rannsóknarniðurstaðna, þ.m.t. blóðsölt og mælingum á nýrnastarfsemi.

Viðbrögð

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

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

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

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

Lyfhrif

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

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

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

Klínísk verkun og öryggi

Sykursýki af tegund 2

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

Fjórtán tvíblindar, slembaðar klínískar samanburðarrannsóknir, voru gerðar með 7.056 fullorðnum einstaklingum með sykursýki af tegund 2, til að meta blóðsykurverkun og öryggi dapagliflozins; 4.737 einstaklingar í þessum rannsóknum voru meðhöndlaðir með dapagliflozini. Í tólf rannsóknanna var meðferðartímabilið 24 vikur, 8 voru með langtíma framhaldi sem stóð yfir í 24 vikur til 80 vikur (allt að 104 vikna heildarrannsóknartíma), ein rannsóknanna var með 28 vikna meðferðartímabil og ein rannsóknanna stóð yfir í 52 vikur með langtíma framlengingum um 52 og 104 vikur (heildarlengd rannsóknar var 208 vikur). Meðaltími frá greiningu sykursýki var 1,4 til 16,9 ár. Fimmtíu prósent (50%) þátttakenda voru með væga skerðingu á nýrnastarfsemi og 11% miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Fimmtíu og eitt prósent (51%) þátttakenda var karlmenn, 84% voru af hvítum kynstofni, 8% voru af asískum kynstofni, 4% voru af svörtum kynstofni og 4% voru af öðrum kynstofnum. Áttatíu og eitt prósent þátttakenda (81%) voru með líkamspýngdarstuðul (BMI) ≥ 27 . Ennfremur fóru fram tvær 12 vikna samanburðarrannsóknir með lyfleysu hjá sjúklingum með háþrýsting og með sykursýki af tegund 2, sem ófullnægjandi stjórn var á. Rannsókn á áhrifum á hjarta og æðar (DECLARE) var gerð með dapagliflozini 10 mg með samanburði við lyfleysu hjá 17.160 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með eða án staðfests hjarta- eða æðasjúkdóms til að meta áhrif á aukaverkanir tengdar hjarta og æðum og nýrum.

Blóðsykurstjórn

Einlyfjameðferð

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

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

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

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

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

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

^cMeðaltal aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

*p-gildi < 0,0001 miðað við lyfleysu

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

Samsett viðbótarmeðferð

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

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

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

^aSíðasta mat sem fór fram

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

^c Meðaltal aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

^dJafngilt glipizíð + metformin

*p-value < 0,0001

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

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

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

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

¹Metformin ≥ 1500 mg/dag;

²sitagliptin 100 mg/dag

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

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

^cMeðaltal aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

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

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

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

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

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

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

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

^cMeðaltal aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

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

^eLRM: Langsniðsgreining með endurteknum mælingum

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Í samsettri meðferð með metformini hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið lyfjameðferð áður

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

Tölfræðilega marktæk lækkun varð á HbA1c með samsettri meðferð með 10 mg af dapagliflozini og metformini (allt að 2.000 mg á sólarhring) samanborið við hvort lyf fyrir sig (tafla 7) og einnig lækkaði fastandi plasmaglúkósi (FPG) meira (samanborið við hvort lyf fyrir sig) og líkamsþyngd (samanborið við metformin).

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

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

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

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

^cAðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika.

*p-gildi <0,0001.

Samsett meðferð með exenatíði með forðaverkun

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

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

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

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

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

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

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

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

Fastandi plasmaglúkósi

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

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

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

Glúkósi eftir máltíð

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

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

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

Líkamsþyngd

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

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

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

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

Blóðþrýstingur

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^b Aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

^c Afleitt úr aðlöguðu grunngildi með aðferð minnstu fervika

* p<0,001

Sjúklingar með grunngildi HbA1c $\geq 9\%$

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

Hjartabilun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2

Niðurstöður með tilliti til hjarta, æða og nýrna hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2

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

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

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

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

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

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

Alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar

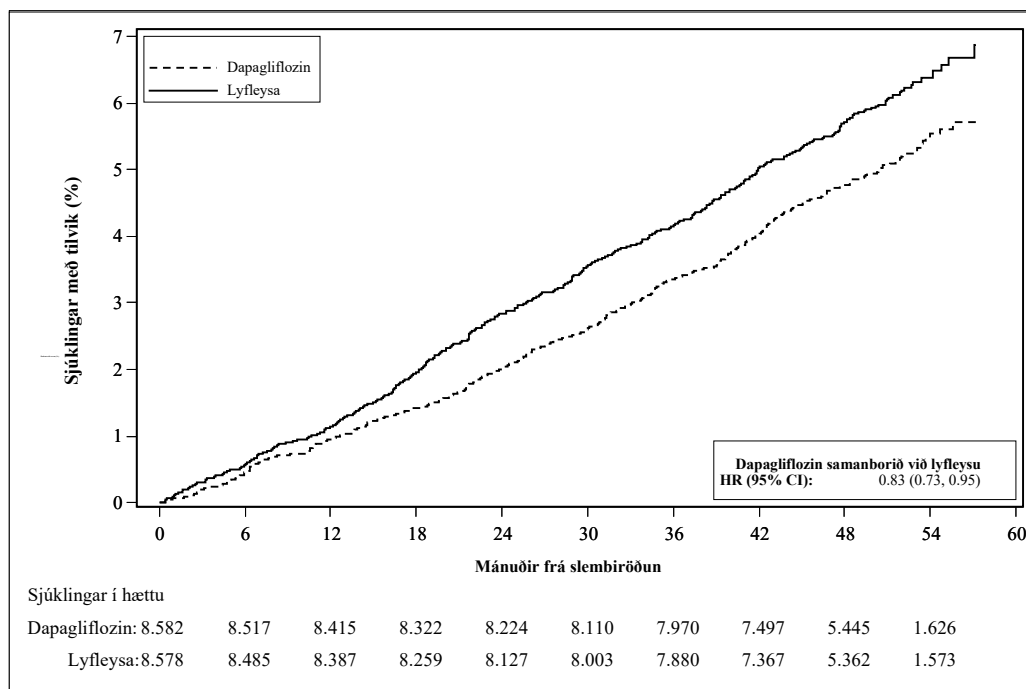
Dapagliflozín 10 mg sýndi fram á jafngildi samanborið við lyfleysu fyrir samsett tilvik sem var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep eða blóðþurrðarslag (einhliða $p < 0,001$).

Hjartabilun eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms

Sýnt var fram á að dapagliflozín 10 mg var fremra lyfleysu í að koma í veg fyrir samsett tilvik sem var sjúkrahúsinnlög vegna hjartabilunar eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms (mynd 1). Mismunur á meðferðaráhrifum var vegna sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartabilunar en enginn munur var á dauðsföllum af völdum hjarta- og æðasjúkdóma (mynd 2).

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

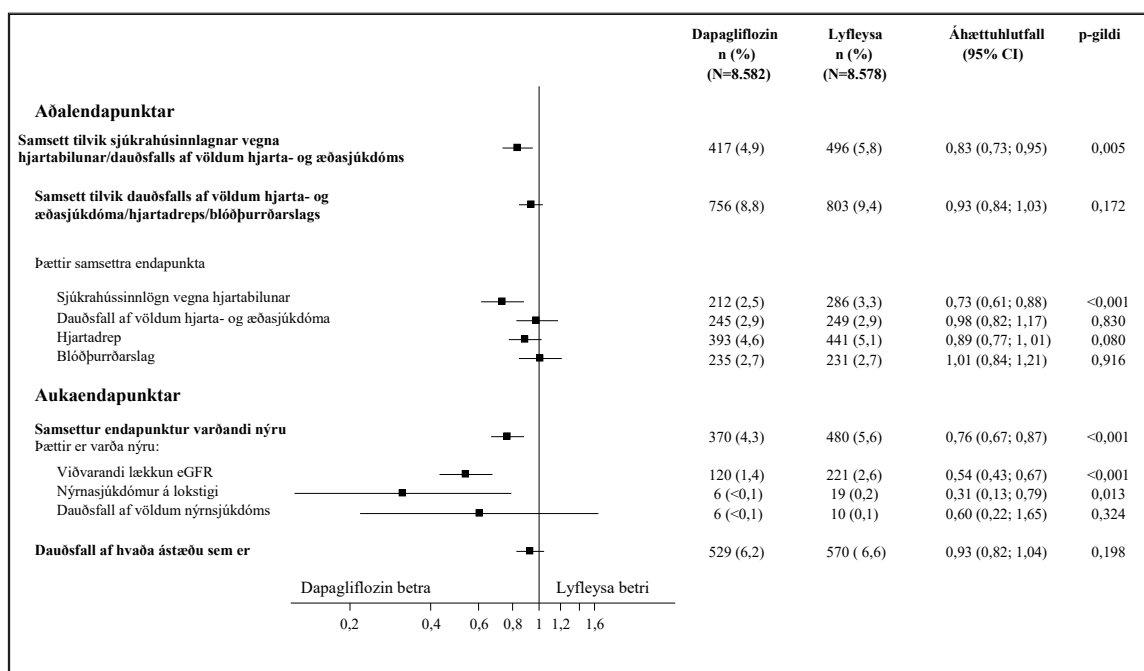
Mynd 1: Tími fram að fyrstu sjúkrahúsinnlög vegna hjartabilunar eða dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms



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

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

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



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

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

CI=öryggisbil.

Nýrnakvilli

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

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

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

Börn

Sykursýki af tegund 2

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

Hjartabilun

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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

Dreifing

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

Línulegt samband

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

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Við jafnvægi (20 mg af dapagliflozini einu sinni á sólarhring í 7 daga), var meðalútsetning fyrir dapagliflozini hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og vægt, miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi (ákvarðað með úthreinsun íohexols úr plasma), 32%, 60%, og 87% hærrí, talið í sömu röð, en hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 og eðlilega nýrnastarfsemi. Útskilnaður glúkósa í þvagi eftir 24 klst. við jafnvægi var mjög háður nýrnastarfsemi og 85, 52, 18 og 11 g af glúkósa/sólarhring voru skilin út hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 og eðlilega, vægt skerta, miðlungsmikið skerta og verulega skerta nýrnastarfsemi, talið í sömu röð. Áhrif blóðskilunar á útsetningu fyrir dapagliflozini eru ekki þekkt. Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á altæka útsetningu voru

metin í lyfjahvarfalíkani þýðis. Í samræmi við fyrri niðurstöður spáði líkanið að AUC væri hærra hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, og var ekki þýðingarmikill munur hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm og sykursýki af tegund 2 og án sykursýki.

Skert lifrarstarfsemi

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

Aldraðir (≥ 65 ára)

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

Börn

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

Kyn

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

Kynþáttur

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

Líkamsþyngd

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og frjósemi. Dapagliflozin olli ekki myndun æxla, hvorki hjá músum né rottum, í þeim skammtastærðum sem voru prófaðar, í tveggja ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

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

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

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Laktósa einhýdrat
Hýdroxýprópýlsellulósi
Krospóvídón
Natríum sterýlfúmarat

Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól
Makrogol
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynna (OPA/Ál/PVC/Ál): 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 eða 100 filmuhúðaðar töflur, í öskju.

Rifgötuð stakskammtapynna (OPA/Ál/PVC/Ál): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1 eða 100 x 1 filmuhúðuð tafla, í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

KRKA, d.d, Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slóvenía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/24/092/01-02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. júlí 2024.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

24. júní 2026.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar, www.serlyfjaskra.is.