

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Forxiga 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Yksi tabletti sisältää 25 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Keltainen, kaksoiskupera, halkaisijaltaan 0,7 cm:n suuruinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "5" ja toisella puolella merkintä "1427".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Forxiga on tarkoitettu tyypin 2 diabetesta sairastaville yli 18-vuotiaille aikuispotilaille parantamaan glukoositasapainoa:

Monoterapiana

Kun ruokavaliolla ja liikunnalla ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa potilailla, joilla metformiinin käyttöä ei voida pitää tarkoituksenmukaisena sietokyvyttömyyden takia.

Yhdistelmähoitona

Yhdistettynä muihin verensokeria alentaviin lääkevalmisteisiin, mukaan lukien insuliini, kun niiden käytöllä ei yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa saavuteta riittävää glukoositasapainoa (lisätietoja eri yhdistelmistä on kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Monoterapia- ja yhdistelmähoito

Suosittelun dapagliflotsiiniannos on 10 mg kerran vuorokaudessa monoterapiana ja yhdistelmähoidossa muiden verensokeria alentavien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien insuliini. Kun dapagliflotsiinia käytetään yhdessä insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävän lääkeaineen, kuten sulfonyyliurean, kanssa, voidaan harkita insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävän lääkeaineen annoksen pienentämistä hypoglykemian riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Dapagliflotsiinin teho riippuu munuaisten toiminnasta. Dapagliflotsiinin teho on alentunut potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja todennäköisesti puuttuu potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Forxigan käyttöä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaat, joiden kreatiniinin poistuma [Pt-Krea-Cl] on < 60 ml/min tai joiden arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] on < 60 ml/min/1,73 m², ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1

ja 5.2).

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan 5 mg aloitusannosta. Jos annos on hyvin siedetty, voidaan annosta nostaa 10 mg:aan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iän perusteella, Munuaisten toimintakyky ja nestehukan riski on otettava huomioon (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Koska kokemusta 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on vähän, dapagliflotsiinihoidon aloittamista ei suositella.

Pediatriset potilaat

Dapagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Forxiga voidaan ottaa suun kautta kerran vuorokaudessa mihin aikaan vuorokaudesta tahansa joko ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan. Tabletit on nieltävä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Forxigaa ei tule käyttää tyyppin 1 diabetesta tai diabeettista ketoasidoosia sairastavien potilaiden hoitoon.

Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Dapagliflotsiinin teho riippuu munuaisten toiminnasta. Teho on alentunut potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja todennäköisesti puuttuu potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Potilaista, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (Pt-Krea-Cl < 60 ml/min tai eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), kreatiniini-, fosfori- ja lisäkilpirauhashormoniarvojen suurenemista sekä hypotensiota ilmeni haittavaikutuksina enemmän dapagliflotsiini-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Forxigan käyttöä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (Pt-Krea-Cl < 60 ml/min tai eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Forxigaa ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (Pt-Krea-Cl < 30 ml/min tai eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (ESRD) sairastavilla potilailla.

Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan seuraavasti:

- Ennen dapagliflotsiinihoidon aloittamista ja sen jälkeen vähintään kerran vuodessa (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2)
- Ennen sellaisten lääkkeiden samanaikaisen annon aloittamista, jotka saattavat heikentää munuaisten toimintaa ja säännöllisesti sen jälkeen
- Vähintään 2–4 kertaa vuodessa, kun munuaisten toiminnanvajakuksen vaikeusaste lähenee kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa. Jos kreatiniinin poistuma (Pt-Krea-Cl) laskee < 60 ml/min tai eGFR < 60 ml/min/1,73 m², dapagliflotsiinihoito on keskeytettävä.

Käyttö maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa on vähän kokemusta käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Dapagliflotsiinialtistus suurenee potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Käyttö nestehukan, hypotension ja/tai elektrolyyttitasapainon häiriön riskiryhmään kuuluville potilaille

Vaikutusmekanisminsa vuoksi dapagliflotsiini lisää virtsaneritystä, mihin liittyy vähäinen verenpaineen lasku (ks. kohta 5.1). Lasku voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on erittäin korkea veren glukoosipitoisuus.

Dapagliflotsiinin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat loop-diureetteja (ks. kohta 4.5) tai potilaille, joilla on nestehukka, esim. akuutin sairauden (kuten maha-suolikanavan sairaus) vuoksi.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joille dapagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen lasku saattaa olla riski, kuten potilailla, joilla tiedetään olevan sydän-verisuonisairaus, potilailla, joilla on ollut hypotensiota verenpainelääkityksen yhteydessä, tai iäkkäillä potilailla.

Kun dapagliflotsiinia käytävillä potilailla on lisäksi muita sairaustiloja, jotka saattavat johtaa nestehukkaan, suositellaan nestetasapainon huolellista seuranta (esim. lääkärintarkastus, verenpainemittaukset, laboratoriotutkimukset mukaan lukien hematokriitti) ja elektrolyyttitasapainon seuranta. Dapagliflotsiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä suositellaan, jos potilaalle kehittyy nestehukka, kunnes nestehukka on korjaantunut (ks. kohta 4.8).

Virtsatieinfektiot

Virtsatieinfektioita raportoitiin useammin dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla yhdistetyssä analyysissä 24 viikon ajalta (ks. kohta 4.8). Pyelonefriitti oli melko harvinainen, ja sitä esiintyi yhtä usein kuin verrokkiryhmässä. Glukoosin erittyminen virtsaan saattaa lisätä virtsatieinfektion riskiä. Siksi dapagliflotsiinihoidon väliaikaista keskeyttämistä on harkittava hoidettaessa pyelonefriittiä tai urosepsista.

Iäkkäät potilaat

Munuaisten vajaatoiminta ja/tai munuaisten toimintaan mahdollisesti vaikuttavien verenpainelääkkeiden, kuten angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE-I) ja angiotensiinireseptorin salpaajien (ATR:n salpaaja), käyttö on todennäköisempää iäkkäillä potilailla. Kaikille potilaille munuaisten toiminnasta annetut suositukset koskevat myös iäkkäitä potilaita (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Vähintään 65-vuotiaista tutkimushenkilöistä dapagliflotsiinia saaneilla todettiin useammin munuaisten toiminnan heikkenemiseen ja vajaatoimintaan liittyviä haittavaikutuksia kuin lumeryhmään kuuluneilla. Yleisin raportoitu munuaisten toimintaan liittyvä haittavaikutus oli seerumin kreatiiniinipitoisuuden kohoaminen, joka oli pääosin ohimenevää ja palautuvaa (ks. kohta 4.8).

Iäkkäillä potilailla voi olla suurempi nestehukan riski, ja heitä hoidetaan todennäköisemmin diureeteilla. Vähintään 65-vuotiaista tutkimushenkilöistä dapagliflotsiinia saaneilla todettiin useammin nestehukkaan liittyvä haittavaikutus (ks. kohta 4.8).

Kokemusta 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on vähän. Dapagliflotsiinihoidon aloittamista tälle potilasryhmälle ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta

Kokemusta NYHA-luokkien I-II potilaiden hoidosta on rajallisesti, eikä ole lainkaan kokemusta kliinisistä tutkimuksista dapagliflotsiinilla NYHA-luokkien III-IV potilailla.

Käyttö potilaille, joita hoidetaan pioglitatsonilla

Vaikka syy-yhteys dapagliflotsiinin ja virtsarakkosalpatorin välillä on epätodennäköinen (ks. kohdat 4.8 ja 5.3), dapagliflotsiinin käyttöä ei varmuuden vuoksi suositella samanaikaisesti pioglitatsonia saaville

potilaille. Pioglitatsonista saatavilla olevat epidemiologiset tiedot viittaavat hieman kohonneeseen virtsarakkosyövän riskiin diabetespotilailla, joita hoidetaan pioglitasonilla.

Suurentunut hematokriitti

Dapagliflotsiinihoidon yhteydessä on havaittu hematokriitin suurentumista (ks. kohta 4.8), tästä syystä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on jo suurentunut hematokriitti.

Yhdistelmät, joita ei ole tutkittu

Dapagliflotsiinin käyttöä yhdessä dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjien tai glukagonin kaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) analogien kanssa ei ole tutkittu.

Virtsan laboratoriotutkimukset

Forxigan toimintamekanismin vuoksi potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen.

Laktoosi

Tabletit sisältävät vedetöntä laktoosia. Harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasinpuutosta tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastavien potilaiden ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Diureetit

Dapagliflotsiini voi lisätä tiatsidi- ja loop-diureettien diureettisia vaikutuksia, ja nestehukan ja hypotension riski voi kohota (ks. kohta 4.4).

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet, kuten sulfonyyliureat, aiheuttavat hypoglykemiaa. Siksi insuliiniannosta tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen annosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemiariskin pienentämiseksi yhdistelmähoidossa dapagliflotsiinin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Dapagliflotsiini metaboloituu pääasiassa UDP-glukuronosyltransferaasi 1A9 -entsyymin (UGT1A9) välittämän glukuronidikonjugaation kautta.

In vitro -tutkimuksissa dapagliflotsiini ei estänyt sytokromi P450:tä (CYP) 1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymejä eikä indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- tai CYP3A4-entsyymejä. Tämän vuoksi dapagliflotsiinin ei odoteta muuttavan näiden entsyymien kautta metaboloituvien, samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden metabolista puhdistumaa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset dapagliflotsiiniin

Terveillä tutkimushenkilöillä pääasiassa kerta-annosta käyttämällä tehdyt yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, että metformiini, pioglitasoni, sitagliptiini, glimepiridi, vogliboosi, hydroklorotiatsidi, bumetanidi, valsartaani tai simvastatiini eivät muuta dapagliflotsiinin farmakokinetiikkaa.

Kun rifampisiinia (useiden aktiivisten kuljettajaproteiinien ja lääkkeitä metaboloivien entsyymien induktori) annettiin samanaikaisesti dapagliflotsiinin kanssa, dapagliflotsiinin systeemissä altistuksessa (AUC) havaittiin rifampisiinin annon jälkeen 22 %:n pieneneminen, mutta kliinisesti merkittävää vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana ei todettu. Annoksen muuttamista ei suositella. Kliinisesti merkittävää vaikutusta ei odoteta muiden induktorien (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali) samanaikaisen annon yhteydessä.

Dapagliflotsiinin ja mefenaamihapon (UGT1A9:n estäjä) samanaikaisen annon jälkeen havaittiin 55 %:n suureneminen dapagliflotsiinin systeemissä altistuksessa, mutta ei kliinisesti merkityksellistä

vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana. Annoksen muuttamista ei suositella.

Dapagliflotsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Terveillä tutkimushenkilöillä pääasiassa kerta-annoksia käyttämällä tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa dapagliflotsiinin ei todettu muuttavan metformiinin, pioglitatsonin, sitagliptiinin, glimepiridin, hydroklooritiatsidin, bumetanidin, valsartaanin, digoksiinin (P-gp-substraatti) tai varfariinin (S-varfariini, CYP2C9-substraatti) farmakokinetiikkaa tai varfariinin veren hyytymistä estäviä vaikutuksia INR-lukemilla mitattuna. Dapagliflotsiinin kerta-annoksen 20 mg ja simvastatiinin samanaikainen käyttö (CYP3A4-substraatti) suurensi simvastatiinin AUC-arvoa 19 % ja simvastatiinihapon AUC-arvoa 31 %. Suurentuneita simvastatiinin ja simvastatiinihapon pitoisuuksia ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

Muut yhteisvaikutukset

Tupakoinnin, ruokavalion, kasvirohdosvalmisteiden ja alkoholin käytön vaikutuksia dapagliflotsiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Dapagliflotsiinia ei ole tutkittu raskaana olevien naisten hoidossa. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu toksisia vaikutuksia kehittyvään munuaiseen ajanjaksolla, joka vastaa ihmisen toista ja kolmatta raskauskolmannesta (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi dapagliflotsiinia ei pidä käyttää toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Dapagliflotsiinihoito on keskeytettävä raskauden havaitsemisen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dapagliflotsiini ja/tai sen metaboliitit rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet dapagliflotsiinin/metaboliittien erittyvän maitoon sekä farmakologisesti välittyviä vaikutuksia imeväisiin (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Dapagliflotsiinia ei tule käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Dapagliflotsiinin vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Millään tutkitulla dapagliflotsiiniannoksella ei ollut vaikutusta uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Forxigalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, tai vaikutus ei ole merkityksellinen. Potilaita on varoitettava hypoglykemian riskistä, kun dapagliflotsiinia käytetään samanaikaisesti sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ennalta määritellyssä 12:sta lumekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä 1 193 tutkimushenkilöä oli saanut dapagliflotsiinia annoksella 10 mg ja 1 393 tutkimushenkilöä lumelääkettä.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus (lyhykestoinen hoito) niillä tutkittavilla, jotka saivat 10 mg:a dapagliflotsiinia, oli vastaava kuin lumelääkeryhmässä. Harvat haittavaikutukset johtivat hoidon keskeyttämiseen ja keskeyttämiset jakautuivat tasaisesti tutkimusryhmien kesken. Yleisimmin ilmoitettuja hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia 10 mg:a dapagliflotsiinia saaneilla

potilailla olivat veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen (0,4 %), virtsatieinfektiot (0,3 %), pahoinvointi (0,2 %), huimaus (0,2 %) ja ihottuma (0,2 %). Yhdellä dapagliflotsiinia saaneella tutkittavalla todettiin maksaan kohdistunut haittavaikutus, joka diagnosoitiin lääkkeen aiheuttamaksi hepatiitiksi ja/tai autoimmunihepatiitiksi.

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus oli hypoglykemia, jonka ilmeneminen riippui kussakin tutkimuksessa käytetystä taustahoidosta. Lievien hypoglykemioiden esiintyvyys oli samanlainen kaikissa hoitoryhmissä, mukaan lukien lumelääkeryhmä, lukuun ottamatta tutkimuksia, joissa käytettiin lisähoitona sulfonyyliureaa ja insuliinia. Hypoglykemia oli yleisempää yhdistelmähoidoissa sulfonyyliurean ja insuliinin kanssa (ks. kohta *Hypoglykemia* jäljempänä).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset on havaittu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Yksikään haittavaikutuksista ei ollut annosriippuvainen. Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen (SOC) mukaan. Esiintymistiheyden luokat on muodostettu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa^a havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä-luokitus	Hyvin yleinen	Yleinen*	Melko harvinainen**
<i>Infektiot</i>		Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaalinfektiot ^{b,c} Virtsatieinfektiot ^b	Vulvovaginaalinen pruritus
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	Hypoglykemia (kun käytettiin yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa) ^b		Nestehukka ^{b,c} Jano
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			Ummetus
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>			Liikahikoilu
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Selkikipu	
<i>Mumuaiset ja virtsatie</i>		Dysuria Polyuria ^d	Nokturia
<i>Tutkimukset</i>		Dyslipidemia ^f Hematokriitin kohoaminen ^g	Veren kreatiniinipitoisuuden kohoaminen Veren ureapitoisuuden kohoaminen

^aTaulukossa näkyvät tulokset viikolle 24 saakka (lyhytkestoinen) glukoositasapainon palauttamisesta (glycaemic rescue) riippumatta.

^bLisätietoja on vastaavassa alakohdassa.

^cVulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaalinfektiot sisältävät esim. seuraavat ennaltamääritellyt termit: vulvovaginaalinen mykoottinen infektio, vaginaalinen infektio, balaniitti, genitaalialueen sieni-infektio, vulvovaginaalinen kandidiaasi, vulvovaginiitti, Candidan aiheuttama balaniitti, genitaalialueen kandidiaasi, sukupuolielinten infektio, miehen sukupuolielinten infektio, penistulehdus, vulviitti, bakteerin aiheuttama vaginiitti, vulvan absessi.

^dPolyuria sisältää seuraavat termit: pollakisuria, polyuria, lisääntynyt virtsantuotanto.

^eNestehukka sisältää esim. seuraavat ennaltamääritellyt termit: dehydraatio, hypovolemia, alhainen verenpaine.

^fKeskimääräiset prosentuaaliset muutokset lähtötilanteesta 10 mg dapagliflotsiinia ja lumelääkettä saaneilla olivat: kokonaiskolesteroli 1,4 % vs. -0,4 %; HDL-kolesteroli 5,5 % vs. 3,8 %; LDL-kolesteroli 2,7 % vs. -1,9 %; triglyseridit -5,4 % vs. -0,7 %.

[§]Hematokriittiarvon keskimääräinen muutos lähtötilantesta oli 2,15 % 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja -0,40 % lumelääkeryhmässä.

*Raportoitiin ≥ 2 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia ja ≥ 1 % useammin kuin lumelääkettä saaneilla.

**Haittavaikutusta raportoitiin $\geq 0,2$ %:lla tutkittavista ja lumelääkkeeseen verrattuna $\geq 0,1$ % useammin ja vähintään 3 tutkittavalla enemmän niistä tutkittavista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia riippumatta glukoositasapainon palauttamisesta (glycaemic rescue).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

Hypoglykemian esiintyvyys riippui tutkimuksessa käytetyn yhdistelmähoidon tyypistä.

Lievien hypoglykemia tapahtumien esiintymistiheys oli samanlainen (<4 %) hoitoryhmien välillä, lumeryhmä mukaan lukien. Kaikissa tutkimuksissa merkittävät hypoglykemia tapahtumat olivat melko harvinaisia ja niitä oli saman verran dapagliflotsiini- ja lumeryhmässä. Hypoglykemia tapahtumien määrä oli korkeampi tutkimuksissa, joissa hoitoon oli yhdistetty sulfonyyliurea tai insuliini (ks. kohta 4.5).

Yhdistelmähoidossa glimepiridiin yhdistettynä lieviä hypoglykemia tapahtumia raportoitiin esiintyneen useammin, niillä potilailla, joita hoidettiin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella yhdistettynä glimepiridiin (6,0 %), kuin niillä potilailla, joita hoidettiin lumelääkkeellä yhdistettynä glimepiridiin (2,1 %).

Yhdistelmähoidossa yhdistettynä insuliiniin lieviä tapahtumia raportoitiin useammin ryhmässä, jota hoidettiin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella yhdistettynä insuliiniin (40,3 %), kuin ryhmässä, jota hoidettiin lumelääkkeellä yhdistettynä insuliiniin (34,0 %).

Nestehukka

Nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia (mm. dehydraatio, hypovolemia tai alhainen verenpaine) raportoitiin 0,8 %:lla tutkittavista, joita hoidettiin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella ja 0,4 %:lla tutkittavista, jotka saivat lumelääkettä. Vakavia haittavaikutuksia esiintyi $< 0,2$ %:lla tutkittavista ja niitä todettiin saman verran dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta ja lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaali-infektiot

Vulvovaginiittia, balaniittia ja niihin liittyviä genitaali-infektioita raportoitiin esiintyvän 4,8 %:lla dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta saaneista tutkimushenkilöistä ja 0,9 %:lla lumelääkettä saaneista tutkimushenkilöistä. Useimmat infektiot olivat lieviä tai kohtalaisia, ja tutkittavat saivat hoitovasteen ensimmäiseen tavanomaiseen hoitoon. Infektiot johtivat harvoin dapagliflotsiinihoidon keskeyttämiseen. Nämä infektiot olivat yleisempiä naisilla (dapagliflotsiinilla 9,7 % ja lumelääkkeellä 3,4 %), ja aiemmin infektoita sairastaneilla infektio uusiutuminen oli todennäköisempää.

Virtsatieinfektiot

Virtsatieinfektioita raportoitiin useammin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella hoidetuilla (4,3 %) kuin lumelääkettä saaneilla (3,7 %) (ks. kohta 4.4). Useimmat infektiot olivat luonteeltaan lieviä tai kohtalaisia, ja tutkittavat saivat hoitovasteen ensimmäiseen tavanomaiseen hoitoon. Infektiot johtivat harvoin dapagliflotsiinihoidon keskeyttämiseen. Nämä infektiot olivat yleisempiä naisilla, ja aiemmin infektoita sairastaneilla infektion uusiutuminen oli todennäköisempää.

Lisäkilpirauhashormoni (PTH)

Seerumin PTH-arvojen havaittiin suurentuneen jonkin verran, ja nousu oli suurempaa potilailla, joiden PTH-arvo oli lähtötilanteessa korkeampi. Luukatoa ei ilmennyt yhden vuoden hoitajakson aikana luun mineraalitiheyden mittauksissa potilailla, joilla oli normaali tai lievästi heikentynyt munuaisten toiminta.

Maligniteetit

Kliinisissä tutkimuksissa pahanlaatuisia tai määrittelemättömiä kasvaimia todettiin saman verran dapagliflotsiinilla hoidetuilla tutkittavilla (1,47 %) ja lumelääkkeellä tai vertailuvalmisteella

hoidetuilla potilailla (1,35 %), eikä eläinkokeissa todettu merkkejä karsinogeenisuudesta tai mutageenisuudesta (ks. kohta 5.3). Kun tarkasteltiin eri elinjärjestelmissä esiintyviä kasvaimia, dapagliflotsiiniin liittyvä suhteellinen riski oli joillekin kasvaimille (virtsarakko-, eturauhas- ja rintakasvaimille) yli 1 ja joillekin (esim. veri- ja lymfaattisille, munasarja- ja munuaiskasvaimille) alle 1. Tämä ei aiheuttanut dapagliflotsiiniin liittyvän kasvainriskin kokonaiskasvua. Suurentunut tai pienentynyt riski ei ollut tilastollisesti merkitsevä minkään elinjärjestelmän osalta. Kun tarkastellaan kasvainlöydösten puuttumista ei-kliinisissä tutkimuksissa sekä lyhyttä latenssiaikaa lääkehoidon aloittamisen ja kasvaindiagnoosin välillä, syy-yhteys katsotaan epätodennäköiseksi. Koska rinta-, virtsarakko- ja eturauhaskasvainten lukumääräiseen epätasapainoon on suhtauduttava varoen, tätä asiaa tutkitaan tarkemmin myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehtävissä tutkimuksissa.

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Vähintään 65-vuotiailla tutkimushenkilöillä raportoitiin munuaisten toiminnan heikkenemiseen tai vajaatoimintaan liittyviä haittavaikutuksia 2,5 %:lla dapagliflotsiinilla hoidetuista tutkittavista ja 1,1 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista tutkittavista (ks. kohta 4.4). Yleisimmin raportoitu munuaisten toimintaan liittyvä haittavaikutus oli kohonnut seerumin kreatiniinipitoisuus. Nämä reaktiot olivat pääosin ohimeneviä ja palautuvia. Vähintään 65-vuotiailla tutkimushenkilöillä raportoitiin nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia, jotka ilmoitettiin useimmiten hypotensiona, 1,5 %:lla dapagliflotsiinilla hoidetuista tutkittavista ja 0,4 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista tutkittavista (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Dapagliflotsiiniin ei osoitettu aiheuttavan minkäänlaista toksisuutta terveillä tutkimushenkilöillä suun kautta otettuina, enintään 500 mg:n kerta-annoksina (50-kertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden). Näillä tutkimushenkilöillä havaittiin glukoosia virtsassa annoksen suuruuteen suhteessa olevan ajan (vähintään 5 päivän ajan 500 mg annoksella) ilman nestehukkaa, hypotensiota tai elektrolyyttihäiriötä tai kliinisesti merkittävää vaikutusta QTc-aikaan. Hypoglykemian esiintyvyys oli samankaltaista kuin lumeryhmässä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa terveille tutkimushenkilöille ja tyyppin 2 diabetesta sairastaville tutkimushenkilöille annettiin kerran päivässä 2 viikon ajan enintään 100 mg annoksia (10-kertainen ihmisen suositeltuun enimmäisannokseen nähden), hypoglykemiaa ilmaantui hieman useammin kuin lumeryhmässä, eikä ilmaantuvuus ollut annoksesta riippuvainen. Haittavaikutusten, mukaan lukien nestehukan tai hypotension, määrät olivat samankaltaiset kuin lumeryhmässä. Laboratorioparametreissa, mukaan lukien seerumin elektrolyytit ja munuaistoiminnan biomarkerit, ei ollut kliinisesti merkittäviä annoksesta riippuvia muutoksia.

Yliannostustapauksessa on aloitettava asianmukainen tukihoito potilaan kliinisen tilan mukaan. Dapagliflotsiiniin poistamista hemodialyysillä ei ole tutkittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja, ATC-koodi: A10BX09

Vaikutusmekanismi

Dapagliflotsiini on erittäin voimakas (K_i : 0,55 nM), selektiivinen ja reversiibeli natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjä.

Selektiivisesti munuaisessa esiintyvä SGLT2 on kuljettajaproteiini, jota ei ole havaittu yli 70 muussa kudoksessa, kuten maksassa, luustolihaksissa, rasvakudoksessa, rintarauhasissa, virtsarakossa ja aivoissa. SGLT2 on pääasiallisesti vastuussa glukoosin imeytymisestä glomerulusuodoksesta takaisin verenkiertoon. Hyperglykemiasta huolimatta suodatetun glukoosin takaisinimeytyminen jatkuu

tyypin 2 diabeteksessa. Dapagliflotsiini parantaa sekä plasman paastoglukoosia että aterian jälkeistä glukoosia vähentämällä glukoosin takaisinimeytymistä munuaisissa, mikä johtaa glukoosin erittymiseen virtsaan. Tämä glukoosin erittyminen (glukosuurinen vaikutus) havaitaan ensimmäisen annoksen jälkeen, jatkuu 24 tunnin annosvälien aikana ja kestää koko hoitoajan. Munuaisten tällä mekanismilla poistaman glukoosin määrä riippuu veren glukoosipitoisuudesta ja glomerulusten suodatusnopeudesta. Dapagliflotsiini ei heikennä normaalia hypoglykemian aiheuttamaa endogeenista glukoosin tuotantoa. Dapagliflotsiini toimii insuliinin erityksestä ja toiminnasta riippumatta. Beetasolujen toiminnan on havaittu parantuneen homeostaasimallimäärityksessä (HOMAbeta cell) Forxigan kliinisissä tutkimuksissa.

Dapagliflotsiinin indusoima glukoosin erittyminen virtsaan (glukosuria) aiheuttaa kalorien menetystä ja painonlaskua. Dapagliflotsiinin aikaansaama glukoosin ja natriumin yhteiskuljetuksen estyminen aiheuttaa myös lievää diureesia ja ohimenevää natriureesia.

Dapagliflotsiini ei estä muita glukoosin kuljettajaproteiineja, jotka ovat tärkeitä glukoosin kuljettamisessa perifeerisiin kudoksiin. Se on >1400 kertaa selektiivisempi SGLT2-kuljettajaproteiinille verrattuna SGLT1-kuljettajaproteiiniin, joka on suolessa tärkein glukoosin imeytymisestä vastaava kuljettajaproteiini.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Virtsan erittyvän glukoosin määrän havaittiin lisääntyneen terveillä tutkimushenkilöillä ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä dapagliflotsiinin antamisen jälkeen. Dapagliflotsiinin 10 mg:n vuorokausiannoksella virtsaan erittyi noin 70 grammaa glukoosia vuorokaudessa (vastaten 280 kcal/vrk) tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä 12 viikon ajan. Jatkuvaa glukoosin erittymistä havaittiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä, joille annettiin 10 mg dapagliflotsiinia vuorokaudessa 2 vuoden ajan.

Tämä dapagliflotsiiniin aikaansaama glukoosin erittyminen virtsaan johtaa lisäksi osmoottiseen diureesiin ja virtsamäärän lisääntymiseen tyypin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä. Virtsamäärän lisääntyminen tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä, joita hoidettiin dapagliflotsiiniannoksella 10 mg, oli pysyvää 12 viikon ajan, ja virtsamäärä lisääntyi n. 375 ml:a vuorokaudessa. Virtsantilavuuden lisääntyminen lisäsi vähän ja ohimenevästi natriumin erittymistä virtsaan, mihin ei liittynyt seerumin natriumpitoisuuksien muutoksia.

Myös virtsan uraatin erittyminen lisääntyi hetkellisesti (3-7 päivän ajaksi), mitä seurasi pysyvä lasku seerumin uraattipitoisuudessa. Viikolla 24 seerumin uraattipitoisuuden väheneminen vaihteli välillä -48,3 ja -18,3 mikromoolia/l (-0,87 ja -0,33 mg/dl).

Kliininen turvallisuus ja teho

Forxigan turvallisuutta ja tehoa tutkittiin 11:ssä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 5 693 tyypin 2 diabetesta sairastavaa tutkimushenkilöä. Näissä tutkimuksissa 3 939 henkilöä hoidettiin dapagliflotsiinilla. Hoitoaika oli 24 viikkoa kymmenessä tutkimuksessa, joista viittä pidennettiin 24–78:lla viikolla (tutkimuksen kokonaiskesto aika enintään 102 viikkoa), ja yhden tutkimuksen kesto aika oli 52 viikkoa. Lähtötilanteessa keskimääräinen aika, jonka tutkimushenkilöt olivat sairastaneet diabetesta, vaihteli 1,4–16,9 vuoteen. Lievää munuaisten vajaatoimintaa havaittiin 51 %:lla ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa 12 %:lla tutkimushenkilöistä. 51 % tutkimushenkilöistä oli miehiä, 84 % oli valkoisia, 10 % oli aasialaisia, 3 % oli mustia ja 3 % muista etnisistä ryhmistä. Tutkimushenkilöistä 80 %:lla oli painoindeksi (BMI) ≥ 27 .

Glukoositasapaino

Monoterapia

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (jossa oli jatkotutkimusaika) arvioitiin Forxiga-monoterapian turvallisuutta ja tehoa tutkimushenkilöillä, joiden tyyppin 2 diabetes ei ollut hoitotasapainossa. Kerran vuorokaudessa annetun dapagliflotsiinihoidon tuloksena HbA_{1c}-arvot laskivat tilastollisesti merkittävästi (p <0,0001) lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 2).

HbA_{1c}-arvon laskut olivat pysyviä 102 viikon ajan: vakioidut HbA_{1c}-arvon muutokset lähtötilanteesta olivat -0,63 % (dapagliflotsiini 10 mg) ja -0,18 % (lumelääke).

Taulukko 2. Viikon 24 tulokset (LOCF^a) lumekontrolloidusta dapagliflotsiini-monoterapiatutkimuksesta

	Monoterapiana	
	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke
N ^b	70	75
HbA_{1c} (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,01	7,79
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,89	-0,23
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Tutkimushenkilöt (%), jotka saavuttivat seuraavat arvot:		
HbA_{1c} < 7 %		
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen	50,8 [§]	31,6
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	94,13	88,77
Muutos lähtötilanteesta ^c	-3,16	-2,19
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,97 (-2,20, 0,25)	

^aLOCF: Viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio (last observation carried forward) (ennen glukoositason korjaamista (glycaemic rescue) sitä edellyttäneillä tutkimushenkilöillä)

^bKaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana

^cPienimmän neliösumman keskiarvovakioituna lähtötilanteen arvoon

* p-arvo <0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen

[§]Tilastollista merkitsevyyttä ei ole arvioitu toissijaisten päätetapahtumien peräkkäisen testimenetelmän takia

Yhdistelmähoito

Viisikymmentäkaksi viikkoa kestäneessä lääkevertailututkimuksessa, jossa pyrittiin osoittamaan dapagliflotsiini vähintään samanveroiseksi kuin vertailulääke (non-inferiority), verrattiin Forxigaa metformiinin lisähoitona sulfonyyliureaan (glipitsidi) tutkimushenkilöillä, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA_{1c} >6,5 % ja ≤10 %). Tulokset osoittivat HbA_{1c}-arvon keskimääräisen pienenemisen lähtötilanteesta viikolle 52 olevan samankaltainen verrattuna glipitsidiin, mikä osoittaa samanveroisuutta (non-inferiority) (taulukko 3). Dapagliflotsiinilla hoidetun ryhmän tutkimushenkilöistä huomattavasti pienempi osuus (3,5 %) koki vähintään yhden hypoglykemiatapahtuman 52 hoitoviikon aikana verrattuna glipitsidillä hoidettuun ryhmään (40,8 %).

Taulukko 3. Tulokset viikolla 52 (LOCF^a) vertailututkimuksessa, jossa verrattiin dapagliflotsiinia glipitsidiin metformiiniin lisähoitona

Parametri	Dapagliflotsiini + metformiini	Glipitsidi + metformiini
N^b	400	401
HbA_{1c} (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,69	7,74
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,52	-0,52
Ero glipitsidiin + metformiiniin verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	88,44	87,60
Muutos lähtötilanteesta ^c	-3,22	1,44
Ero glipitsidiin + metformiiniin verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^aLOCF: Viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio (last observation carried forward)

^bSatunnaistut ja hoidetut tutkimushenkilöt, joilla lähtötilanteen ja vähintään 1 lähtötilanteen jälkeinen tehokkuusmittaus

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

^dSamanveroinen glipitsidin + metformiinin kanssa

* p-arvo <0,0001

Dapagliflotsiini yhdistettynä metformiiniin, glimepiridiin tai insuliiniin johti tilastollisesti merkittävään HbA_{1c}-arvon alenemiseen 24 viikon jälkeen verrattuna lumelääkettä saaneisiin tutkimushenkilöihin (p <0,0001, taulukot 4 ja 5).

Perustuen pitkittäisten toistomittausten analyysiin, jossa glukoositasapainon lisäkorjauksen (rescue) jälkeiset tulokset oli poistettu, viikolla 24 havaitut HbA_{1c}-arvojen paranemiset säilyivät niissä yhdistelmähoitotutkimuksissa (glimepiridi ja insuliini), joissa seuranta-aika jatkui 48 viikkoon asti. Lisäksi yhdistelmähoitotutkimuksessa yhdistettynä metformiiniin HbA_{1c}-arvojen parantuminen säilyi viikolle 102 saakka (korjattu HbA_{1c}-arvon muutos lähtötilanteesta dapagliflotsiiniannoksella 10 mg -0,78 % ja lumelääkkeellä 0,02 %).

Taulukko 4. Tulokset 24 viikkoa kestäneistä (LOCF^a) lumevertailututkimuksista, joissa dapagliflotsiini yhdistettynä metformiiniin tai glimepiridiin

	Yhdistelmähoito			
	Metformiini¹		Sulfonyyliurea (glimepiridi)²	
	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke
N^b	135	137	151	145
HbA_{1c} (%)				
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,92	8,11	8,07	8,15
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,84	-0,30	-0,82	-0,13
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,68* (-0,86, -0,51)	

Tutkimushenkilöt				
(%), jotka saavuttivat seuraavat arvot:				
HbA_{1c} < 7 %				
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen	40,6**	25,9*	31,7*	13,0
Paino (kg)				
Lähtötilanne (keskiarvo)	86,28	87,74	80,56	80,94
Muutos lähtötilanteesta ^c	-2,86	-0,89	-2,26	-0,72
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-1,97*		-1,54*	
	(-2,63, -1,31)		(-2,17, -0,92)	

¹Metformiini ≥ 1 500 mg/vrk; ²glimepiridi 4 mg/vrk

^aLOCF: Viimeisimmästä havainnosta (ennen glukoositason korjaamista (glycaemic rescue) sitä edellyttäneillä tutkimushenkilöillä) laskettu arvio (last observation carried forward)

^bKaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkevalmistetta lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun hoitajakson aikana

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

* p-arvo < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen + suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

** p-arvo < 0,05 verrattuna lumelääkkeeseen + suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

Taulukko 5. Tulokset viikolla 24 (LOCF^a) lumevertailututkimuksessa, jossa tutkittiin dapagliflotsiinin ja insuliinin yhdistelmää (yksin tai yhdessä suun kautta annettavien verensokeria alentavien lääkevalmisteiden kanssa)

Parametri	Dapagliflotsiini 10 mg + insuliini ± suun kautta otettavat verensokeria alentavat lääkevalmisteet²	Lumelääke + insuliini ± suun kautta otettavat verensokeria alentavat lääkevalmisteet²
N^b	194	193
HbA_{1c} (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,58	8,46
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,90	-0,30
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	94,63	94,21
Muutos lähtötilanteesta ^c	-1,67	0,02
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Insuliinin keskimääräinen vuorokausiannos (IU)¹		
Lähtötilanne (keskiarvo)	77,96	73,96
Muutos lähtötilanteesta ^c	-1,16	5,08
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-6,23* (-8,84, -3,63)	

Tutkimushenkilöt, joiden insuliinin vuorokausiannos on keskimäärin alentunut vähintään 10 % (%)	19,6**	11,0
---	--------	------

^aLOCF: Viimeisestä havainnosta laskettu arvo (juuri ennen tai sinä päivänä kun insuliiniannosta on ensimmäinen kerran nostettu, mikäli tarpeen; last observation carried forward)

^bKaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkevalmistetta lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon, kun käytössä on suun kautta otettava verensokeria alentava lääkevalmiste

* p-arvo <0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen + insuliiniin ± suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

** p-arvo <0,05 verrattuna lumelääkkeeseen + insuliiniin ± suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

¹Insuliinihoitojen (lyhytvaikutteisen, keskipitkävaikutteisen ja perusinsuliinin) titraus ylöspäin sallittiin vain tutkimushenkilöillä, jotka täyttivät paastoverensokeria koskevat ennalta asetetut kriteerit.

²Tutkimushenkilöistä 50 % sai insuliinia monoterapiana lähtötilanteessa; 50 % sai yhtä tai kahta suun kautta otettavaa verensokeria alentavaa lääkevalmistetta insuliinin lisäksi. Jälkimmäisestä ryhmästä 80 % sai pelkästään metformiinia, 12 % metformiinia ja sulfonyyliureaa ja loput muita suun kautta otettavia verensokeria alentavia lääkevalmisteita.

Plasman paastoglukoosi

Dapagliflotsiini 10 mg monoterapiana tai yhdistettynä joko metformiiniin, glimepiridiin tai insuliiniin laski plasman paastoglukoosiarvoa tilastollisesti merkitsevästi (-1,64 – -1,20 mmol/l [-29,6 – -21,7 mg/dl]) verrattuna lumelääkkeeseen (-0,33 – 0,18 mmol/l [-6,0 – 3,3 mg/dl]). Tämä vaikutus havaittiin hoitoviikolla 1, ja vaikutus säilyi niissä tutkimuksissa, joita jatkettiin viikolle 102.

Aterianjälkeinen glukoosi

Dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä glimepiridiin alensi kaksi tuntia aterian jälkeen mitattua glukoosipitoisuutta tilastollisesti merkitsevästi viikolla 24, ja tämä tulos säilyi viikkoon 48 saakka.

Paino

Dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä joko metformiiniin, glimepiridiin tai insuliiniin laski tutkimushenkilöiden painoa tilastollisesti merkitsevästi viikolla 24. Pitkäaikaistutkimuksissa yhdistettynä metformiiniin vaikutus jatkui viikolle 52 (-4,65 kg:n painonlasku verrattuna glipitsidiryhmään) ja viikolle 102 (-3,07 kg:n lasku verrattuna lumeryhmään).

24 viikon kestoisessa tutkimuksessa, johon osallistui 182 diabetesta sairastavaa potilasta, kehon koostumusta tutkittiin kaksiennergisellä röntgenabsorptiometrialla (DEXA). Tutkimus osoitti, että dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä metformiiniin vähensi kehon painoa ja kehon rasvakudosta DEXA:lla mitattuna verrattuna lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmään; menettämättä niinkään rasvatonta kehon painoa (lean body mass) tai nestettä. Magneettikuvauksella tehty alatutkimus osoitti Forxiga + metformiini-yhdistelmähoidon vähentävän numeraalisesti viskeraalisen rasvakudoksen määrää verrattuna lumelääke + metformiini-yhdistelmähoidon.

Verenpaine

12 luvun vertailututkimuksen ennalta määritellyssä yhteisanalyysissä dapagliflotsiini annoksella 10 mg aiheutti systolisen verenpaineen muutoksen lähtötilanteesta -4,4 mmHg ja diastolisen verenpaineen muutoksen -2,1 mmHg viikolla 24. Vastaavat lukemat lumeryhmässä olivat -0,9 mmHg ja -0,5 mmHg.

Sydän- ja verisuoniturvallisuus

Kliinisessä tutkimusohjelmassa tehtiin sydän- ja verisuonitapahtumien meta-analyysi. Kliinisessä tutkimusohjelmassa 36,6 %:lla tutkittavista oli lähtötilanteessa aiemmin todettu sydän- ja verisuonisairaus (poislukien verenpainetauti) ja 70 %:lla oli verenpainetauti. Riippumaton arviointikomitea arvioi sydän- ja verisuonitapahtumat. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika johonkin seuraavista tapahtumista: sydän- ja verisuonitautikuolema, aivohalvaus, sydäninfarkti tai epästabiiilista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoito. Ensisijaisia tapahtumia todettiin 1,64 % potilasvuotta kohti

dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 1,99 % vertailuvalmisteella hoidettujen ryhmässä. Dapagliflotsiinin ja vertailuvalmisteen välinen riskisuhde oli 0,82 (95 %:n luottamusväli: 0,58; 1,15), mikä viittaa siihen, että tässä analyysissä Forxigan käyttöön ei liittynyt sydän- ja verisuonitapahtumien lisääntynyttä riskiä potilailla, joilla oli tyyppin 2 diabetes. Sydän- ja verisuonitautikuolemia, sydäninfarkteja ja aivohalvauksia havaittiin riskisuhteella 0,79 (95 %:n luottamusväli: 0,54; 1,17).

Munuaisten vajaatoiminta

Keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR ≥ 30 – < 60 ml/min/1,73 m²)

Dapagliflotsiinin tehoa arvioitiin myös erillisessä keskivaiketta munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin diabeetikoihin kohdistuneessa tutkimuksessa (252 tutkimushenkilöä, joiden eGFR-keskiarvo oli 44 ml/min/1,73 m²). Viikolla 24 dapagliflotsiini 10 mg -ryhmän HbA_{1c}-keskiarvon muutos lähtötilanteesta oli -0,44 % ja lumelääkeryhmän -0,32 %.

Potilaat, joiden HbA_{1c}-arvo lähtötilanteessa oli ≥ 9 %

Ennalta määritellyssä analyysissä tutkimuspotilaista, joiden HbA_{1c}-arvo lähtötilanteessa oli ≥ 9 %, todettiin, että dapagliflotsiinihoito 10 mg:n annoksella sai aikaan tilastollisesti merkitsevän aleneman HbA_{1c}-arvossa viikolla 24 ainoana lääkkeenä (vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta: -2,04 % dapagliflotsiinia 10 mg:n saaneiden ryhmässä ja 0,19 % lumelääkeryhmässä) ja yhdistelmänä metformiinin kanssa (vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta: -1,32 % dapagliflotsiini-ryhmässä ja -0,53 % lumelääkeryhmässä).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset dapagliflotsiinin käytöstä yhdessä tai useammassa pediatristen potilaiden alaryhmässä tyyppin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2. ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Dapagliflotsiini imeytyi nopeasti ja tehokkaasti suun kautta annettuna. Dapagliflotsiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutettiin paastotilassa yleensä kahdessa tunnissa lääkkeen antamisen jälkeen. Dapagliflotsiinin geometrinen vakaan tilan C_{max}-keskiarvo oli 158 ng/ml ja AUC_τ-keskiarvo oli 628 ng h/ml kerran vuorokaudessa otetun 10 mg dapagliflotsiiniannoksen jälkeen. Suun kautta otetun 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksen absoluuttinen hyötyosuus oli 78 %. Runsasrasvaisen aterian nauttiminen vähensi dapagliflotsiinin C_{max}-arvoa enintään 50 % ja pidensi T_{max}-arvoa noin yhdellä tunnilla, mutta vaikutus AUC-arvoon ei eronnut paastotilassa saadusta arvosta. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä. Forxiga voidaan siten ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Dapagliflotsiini sitoutuu proteiineihin noin 91-prosenttisesti. Sitoutuminen proteiiniin ei vaihdellut eri sairaustiloissa (esim. munuaisten tai maksan vajaatoiminta). Dapagliflotsiinin keskimääräinen jakautumistilavuus pysyvässä tilassa oli 118 l.

Biotransformaatio

Dapagliflotsiini on äärimmäisen nopeasti metaboloitua ja tuottaa pääasiassa dapagliflotsiini-3-O-glukuronidia, joka on inaktiivinen metaboliitti. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidilla tai muilla metaboliiteilla ei ole glukoosia alentavaa vaikutusta. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidin muodostumiseen vaikuttaa UGT1A9-entsyymi, jota esiintyy maksassa ja munuaisissa. CYP-välitteinen metabolia oli ihmisillä vähäisempi puhdistumareitti.

Eliminaatio

Dapagliflotsiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika (t_{1/2}) plasmassa oli terveillä tutkimushenkilöillä 12,9 tuntia yhden suun kautta otetun dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksen jälkeen. Laskimoon annetun dapagliflotsiinin keskimääräinen systeeminen kokonaispoistuma oli 207 ml/min. Dapagliflotsiini ja sen metaboliitit poistuvat pääasiassa erittymällä virtsaan, jolloin alle 2 % erittyneestä lääkeaineesta on metaboloitumatonta dapagliflotsiinia. 50 mg:n [¹⁴C]-dapagliflotsiiniannoksesta 96 % voitiin jäljittää: 75 % virtsasta ja 21 % ulosteista. Noin 15 %

annoksesta erittyi ulosteeseen kantalääkkeenä.

Lineaarisuus

Dapagliflotsiinialtistus lisääntyi suhteessa dapagliflotsiiniannoksen portaittaiseen lisäykseen alueella 0,1–500 mg, eikä sen farmakokinetiikka muuttunut ajan myötä, kun toistuvia vuorokausiannoksia jatkettiin viikolle 24.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vakaassa tilassa (20 mg dapagliflotsiinia kerran päivässä 7 päivän ajan) olevilla tutkimushenkilöillä, jotka sairastivat tyypin 2 diabetesta ja lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (plasman ioheksolipuhdistumalla määritettynä), vastaava keskimääräinen systeeminen dapagliflotsiinialtistuma oli 32 %, 60 % ja 87 % suurempi kuin tutkimushenkilöillä, joilla oli tyypin 2 diabetes ja normaali munuaisten toiminta. Vakaassa tilassa glukoosin erityis virtsaan 24 tunnin aikana riippui voimakkaasti munuaisten toiminnasta: tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä glukoosia erittyi päivässä 85 g normaalissa munuaisten toiminnassa, 52 g lievässä vajaatoiminnassa, 18 g keskivaikeassa vajaatoiminnassa ja 11 g vaikeassa vajaatoiminnassa. Hemodialyysin vaikutusta dapagliflotsiinialtistukseen ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Tutkimushenkilöillä, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A ja B), dapagliflotsiinin C_{max} -keskiarvo oli enintään 12 % suurempi ja AUC-keskiarvo oli enintään 36 % suurempi kuin terveillä verrokkihenkilöillä. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkitsevinä. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä (Child-Pugh-luokka C) dapagliflotsiinin C_{max} -keskiarvo oli 40 % suurempi ja AUC-keskiarvo oli 67 % suurempi kuin terveillä verrokkihenkilöillä.

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Alle 70-vuotiailla tutkimushenkilöillä altistus ei lisääntynyt kliinisesti merkittävästi pelkästään iän perusteella. Altistumisen voidaan kuitenkin olettaa lisääntyvän ikään liittyvän munuaistoiminnan heikkenemisen vuoksi. Tutkimustuloksia ei ole riittävästi, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä yli 70-vuotiaiden potilaiden altistuksesta.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu.

Sukupuoli

Dapagliflotsiinin AUC_{ss}-keskiarvon arvioitiin olevan naisilla noin 22 % korkeampi kuin miehillä.

Rotu

Systeemisessä altistumisessa ei ollut kliinisesti merkitseviä eroja valkoisten, mustien ja aasialaisten välillä.

Paino

Dapagliflotsiinialtistuksen havaittiin vähenevän painon lisääntyessä. Täten hoikkien potilaiden altistuminen saattaa olla hieman lisääntynyt ja tavallista painavampien potilaiden altistuminen hieman vähentynyt. Näitä eroja ei kuitenkaan pidetty kliinisesti merkitsevinä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaiset prekliiniset turvallisuusfarmakologian, toistuvan annoksen toksisuuden, genotoksisuuden, potentiaalisen karsinogeenisyyden tai hedelmällisyyden tutkimukset eivät ole osoittaneet erityistä riskiä ihmisille. Dapagliflotsiini ei aiheuttanut kasvaimia hiirille tai rotille millään tutkitulla annoksella kahden vuoden kestoisessa karsinogeenisuustutkimuksessa.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Dapagliflotsiinin suora antaminen vastavieroitetuille rotanpoikasille ja epäsuora altistus myöhäisen

tiineyden (aikana, joka vastaa raskauden toista ja kolmatta kolmannesta ihmisen munuaisten kehittymisen suhteen) ja imetyksen aikana johtivat jälkeläisten munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemisen esiintymistiheyden ja/tai vaikeusasteeseen kasvamiseen.

Nuorten eläinten toksisuustutkimuksessa dapagliflotsiinia annettiin suoraan rotanpoikasille 21:stä syntymän jälkeisestä päivästä päivään 90 saakka. Munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemista raportoitiin kaikilla annoksilla. Poikasten altistukset pienimmällä testatulla annoksella olivat ≥ 15 kertaa ihmisille suositeltuja maksimiannoksia isommat. Näihin löydöksiin liittyi annosriippuvaista munuaisen painon kasvua ja makroskooppista munuaisten suurenemista, jota havaittiin kaikilla annoksilla. Nuorilla eläimillä havaitut munuaisaltaan ja -tiehyiden laajenemiset eivät täysin palautuneet noin yhden kuukauden mittaisen palautumisjakson aikana.

Erillisessä ennen synnytystä ja synnytyksen jälkeistä kehitystä tutkivassa tutkimuksessa emorotille annettiin tutkimuslääkettä kuudennesta tiineyspäivästä 21. syntymänjälkeiseen päivään, ja poikaset altistuivat epäsuorasti *in utero* ja koko imetyksen ajan. (Satelliittitutkimuksessa arvioitiin dapagliflotsiinaltistusta maidossa ja poikasissa.) Munuaisaltaan laajenemisen esiintymistiheyden tai vaikeusasteen kasvua havaittiin käsiteltyjen emojen aikuisissa jälkeläisissä, kuitenkin vain suurimmilla testatuilla annoksilla. (Emon dapagliflotsiinaltistukset olivat 1 415 kertaa ja poikasten altistukset 137 kertaa suurempia kuin ihmisen altistus ihmiselle suositellulla maksimiannoksella. Lisätoksisuus kehityksessä rajoittui poikasten annosriippuvaan painon laskuun, ja sitä havaittiin vain annoksilla ≥ 15 mg/kg/vrk (poikasten altistuksen ollessa ≥ 29 kertaa ihmisen altistus ihmiselle suositellulla maksimiannoksella). Maternaalinen toksisuus oli ilmeistä vain suurimmalla testatulla annoksella ja rajoittui ohimenevään painonlaskuun ja ruoankulutuksen vähenemiseen. Kehitystoksisuuden suurin haitaton vaikutustaso (NOAEL), pienin testattu annos, liittyy emon systeemiseen altistukseen, joka on noin 19-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla maksimiannoksella.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä alkioiden ja sikiöiden lisätutkimuksissa dapagliflotsiinia annettiin kyseisten lajien organogeneesin tärkeimpinä kehitysjaksoina. Kaniineilla ei havaittu maternaalista toksisuutta tai kehitystoksisuutta millään testatulla annoksella; suurimpaan testattuun annokseen liittyvä systeeminen altistus, joka on noin 1 191 kertaa ihmiselle suositeltu maksimiannos. Rotissa dapagliflotsiini ei ollut alkioleitaalinen eikä teratogeeninen altistuksella, joka oli 1 441 kertaa ihmiselle suositeltava maksimiannos.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460i)

Vedetön laktoosi

Krospovidoni (E1201)

Piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki (E553b)

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/Alumiini-läpipainopakkaus.

14, 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia repäisyviivattomissa kalenteriläpipainopakkauksissa.

30 x 1 tai 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia repäisyviivaisissa kerta-annosläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Forxiga 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 10 mg dapagliflotsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 50 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Keltainen, kaksoiskupera, suunnilleen 1,1 x 0,8 cm:n suuruinen viistosti vinoneliönmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "10" ja toisella puolella merkintä "1428".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Forxiga on tarkoitettu tyyppin 2 diabetesta sairastaville yli 18-vuotiaille aikuispotilaille parantamaan glukoositasapainoa:

Monoterapiana

Kun ruokavaliolla ja liikunnalla ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa potilailla, joilla metformiinin käyttöä ei voida pitää tarkoituksenmukaisena sietokyvyttömyyden takia.

Yhdistelmähoitona

Yhdistettynä muihin verensokeria alentaviin lääkevalmisteisiin, mukaan lukien insuliini, kun niiden käytöllä ei yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa saavuteta riittävää glukoositasapainoa (lisätietoja eri yhdistelmistä on kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Monoterapia- ja yhdistelmähoito

Suosittelun dapagliflotsiiniannos on 10 mg kerran vuorokaudessa monoterapiana ja yhdistelmähoidossa muiden verensokeria alentavien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien insuliini. Kun dapagliflotsiinia käytetään yhdessä insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävän lääkeaineen, kuten sulfonyyliurean, kanssa, voidaan harkita insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävän lääkeaineen annoksen pienentämistä hypoglykemian riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Dapagliflotsiinin teho riippuu munuaisten toiminnasta. Dapagliflotsiinin teho on alentunut potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja todennäköisesti puuttuu potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Forxigan käyttöä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaat, joiden kreatiniinin poistuma [Pt-Krea-Cl] on < 60 ml/min tai

joiden arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] on $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan 5 mg aloitusannosta. Jos annos on hyvin siedetty, voidaan annosta nostaa 10 mg:aan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iän perusteella, Munuaisten toimintakyky ja nestehukan riski on otettava huomioon (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Koska kokemusta 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on vähän, dapagliflotsiinihoidon aloittamista ei suositella.

Pediatriset potilaat

Dapagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Forxiga voidaan ottaa suun kautta kerran vuorokaudessa mihin aikaan vuorokaudesta tahansa joko ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan. Tabletit on nieltävä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Forxigaa ei tule käyttää tyyppin 1 diabetesta tai diabeettista ketoasidoosia sairastavien potilaiden hoitoon.

Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Dapagliflotsiinin teho riippuu munuaisten toiminnasta. Teho on alentunut potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja todennäköisesti puuttuu potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Potilaista, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (Pt-Krea-Cl $< 60 \text{ ml/min}$ tai eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), kreatiniini-, fosfori- ja lisäkilpirauhashormoniarvojen suurenemista sekä hypotensiota ilmeni haittavaikutuksina enemmän dapagliflotsiiniyryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Forxigan käyttöä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (Pt-Krea-Cl $< 60 \text{ ml/min}$ tai eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Forxigaa ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (Pt-Krea-Cl $< 30 \text{ ml/min}$ tai eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 mg}^2$) tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (ESRD) sairastavilla potilailla.

Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan seuraavasti:

- Ennen dapagliflotsiinihoidon aloittamista ja sen jälkeen vähintään kerran vuodessa (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2)
- Ennen sellaisten lääkkeiden samanaikaisen annon aloittamista, jotka saattavat heikentää munuaisten toimintaa ja säännöllisesti sen jälkeen
- Vähintään 2–4 kertaa vuodessa, kun munuaisten toiminnanvajauksen vaikeusaste lähenee kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa. Jos kreatiniinin poistuma (Pt-Krea-Cl) laskee $< 60 \text{ ml/min}$ tai eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, dapagliflotsiinihoito on keskeytettävä.

Käyttö maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa on vähän kokemusta käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Dapagliflotsiini-altistus suurenee potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2

ja 5.2).

Käyttö nestehukan, hypotension ja/tai elektrolyytitasapainon häiriön riskiryhmään kuuluville potilaille

Vaikutusmekanisminsa vuoksi dapagliflotsiini lisää virtsaneritystä, mihin liittyy vähäinen verenpaineen lasku (ks. kohta 5.1). Lasku voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on erittäin korkea veren glukoosipitoisuus.

Dapagliflotsiinin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat loop-diureetteja (ks. kohta 4.5) tai potilaille, joilla on nestehukka, esim. akuutin sairauden (kuten maha-suolikanavan sairaus) vuoksi.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joille dapagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen lasku saattaa olla riski, kuten potilailla, joilla tiedetään olevan sydän-verisuonisairaus, potilailla, joilla on ollut hypotensiota verenpainelääkityksen yhteydessä, tai iäkkäillä potilailla.

Kun dapagliflotsiinia käyttävillä potilailla on lisäksi muita sairaustiloja, jotka saattavat johtaa nestehukkaan, suositellaan nestetasapainon huolellista seuranta (esim. lääkärintarkastus, verenpainemittaukset, laboratoriotutkimukset mukaan lukien hematokriitti) ja elektrolyytitasapainon seuranta. Dapagliflotsiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä suositellaan, jos potilaalle kehittyy nestehukka, kunnes nestehukka on korjaantunut (ks. kohta 4.8).

Virtsatieinfektiot

Virtsatieinfektioita raportoitiin useammin dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta saaneilla potilailla, kuin lumelääkettä saaneilla potilailla yhdistetyssä analyysissä 24 viikon ajalta (ks. kohta 4.8). Pyelonefriitti oli melko harvinainen, ja sitä esiintyi yhtä usein kuin verrokkiryhmässä. Glukoosin erittyminen virtsaan saattaa lisätä virtsatieinfektion riskiä. Siksi dapagliflotsiinihoidon väliaikaista keskeyttämistä on harkittava hoidettaessa pyelonefriittiä tai urosepsista.

Iäkkäät potilaat

Munuaisten vajaatoiminta ja/tai munuaisten toimintaan mahdollisesti vaikuttavien verenpainelääkkeiden, kuten angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE-I) ja angiotensiinireseptorin salpaajien (ATR:n salpaaja), käyttö on todennäköisempää iäkkäillä potilailla. Kaikille potilaille munuaisten toiminnasta annetut suositukset koskevat myös iäkkäitä potilaita (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Vähintään 65-vuotiaista tutkimushenkilöistä dapagliflotsiinia saaneilla todettiin useammin munuaisten toiminnan heikkenemiseen ja vajaatoimintaan liittyviä haittavaikutuksia kuin lumeryhmään kuuluneilla. Yleisin raportoitu munuaisten toimintaan liittyvä haittavaikutus oli seerumin kreatiiniipitoisuuden kohoaminen, joka oli pääosin ohimenevää ja palautuvaa (ks. kohta 4.8).

Iäkkäillä potilailla voi olla suurempi nestehukan riski, ja heitä hoidetaan todennäköisemmin diureeteilla. Vähintään 65-vuotiaista tutkimushenkilöistä dapagliflotsiinia saaneilla todettiin useammin nestehukkaan liittyvä haittavaikutus (ks. kohta 4.8).

Kokemusta 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on vähän. Dapagliflotsiinihoidon aloittamista tälle potilasryhmälle ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta

Kokemusta NYHA-luokkien I-II potilaiden hoidosta on rajallisesti, eikä ole lainkaan kokemusta kliinisistä tutkimuksista dapagliflotsiinilla NYHA-luokkien III-IV potilailla.

Käyttö potilaille, joita hoidetaan pioglitatsonilla

Vaikka syy-yhteys dapagliflotsiinin ja virtsarakkosyövän välillä on epätodennäköinen (ks. kohdat 4.8 ja 5.3), dapagliflotsiinin käyttöä ei varmuuden vuoksi suositella samanaikaisesti pioglitatsonia saaville potilaille. Pioglitatsonista saatavilla olevat epidemiologiset tiedot viittaavat hieman kohonneeseen virtsarakkosyövän riskiin diabetespotilailla, joita hoidetaan pioglitasonilla.

Suurentunut hematokriitti

Dapagliflotsiinihoidon yhteydessä on havaittu hematokriitin suurentumista (ks. kohta 4.8), tästä syystä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on jo suurentunut hematokriitti.

Yhdistelmät, joita ei ole tutkittu

Dapagliflotsiinin käyttöä yhdessä dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjien tai glukagonin kaltaisten peptidi 1:n (GLP-1) analogien kanssa ei ole tutkittu.

Virtsan laboratoriotutkimukset

Forxigan toimintamekanismin vuoksi virtsan glukoosimääritys on positiivinen.

Laktoosi

Tabletit sisältävät vedetöntä laktoosia. Harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasinpuutosta tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastavien potilaiden ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Diureetit

Dapagliflotsiini voi lisätä tiatsidi- ja loop-diureettien diureettisia vaikutuksia, ja nestehukan ja hypotension riski voi kohota (ks. kohta 4.4).

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet, kuten sulfonyyliureat, aiheuttavat hypoglykemiaa. Siksi insuliiniannosta tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen annosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemiariskin pienentämiseksi yhdistelmähoitossa dapagliflotsiinin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Dapagliflotsiini metaboloituu pääasiassa UDP-glukuronosyltransferaasi 1A9 -entsyymien (UGT1A9) välittämän glukuronidikonjugaation kautta.

In vitro -tutkimuksissa dapagliflotsiini ei estänyt sytokromi P450:tä (CYP) 1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymejä eikä indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- tai CYP3A4-entsyymejä. Tämän vuoksi dapagliflotsiinin ei odoteta muuttavan näiden entsyymien kautta metaboloituvien, samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden metabolista puhdistumaa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset dapagliflotsiiniin

Terveillä tutkimushenkilöillä pääasiassa kerta-annosta käyttämällä tehdyt yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, että metformiini, pioglitatsoni, sitagliptiini, glimepiridi, vogliboosi, hydroklorotiatsidi, bumetanidi, valsartaani tai simvastatiini eivät muuta dapagliflotsiinin farmakokinetiikkaa.

Kun rifampisiinia (useiden aktiivisten kuljettajaproteiinien ja lääkkeitä metaboloivien entsyymien induktori) annettiin samanaikaisesti dapagliflotsiinin kanssa, dapagliflotsiinin systeemisessä altistuksessa (AUC) havaittiin rifampisiinin annon jälkeen 22 %:n pieneneminen, mutta kliinisesti merkittävää vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana ei todettu. Annoksen muuttamista ei suositella. Kliinisesti merkittävää vaikutusta ei odoteta muiden induktorien (esim. karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali) samanaikaisen annon yhteydessä.

Dapagliflotsiinin ja mefenaamihapon (UGT1A9:n estäjä) samanaikaisen annon jälkeen havaittiin 55 %:n suureneminen dapagliflotsiinin systeemisessä altistuksessa, mutta ei kliinisesti merkityksellistä vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana. Annoksen muuttamista ei suositella.

Dapagliflotsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Terveillä tutkimushenkilöillä pääasiassa kerta-annoksia käyttämällä tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa dapagliflotsiinin ei todettu muuttavan metformiinin, pioglitatsonin, sitagliptiinin, glimepiridin, hydroklooritiatsidin, bumetanidin, valsartaanin, digoksiinin (P-gp-substraatti) tai varfariinin (S-varfariini, CYP2C9-substraatti) farmakokinetiikkaa tai varfariinin veren hyytymistä estäviä vaikutuksia INR-lukemilla mitattuna. Dapagliflotsiinin kerta-annoksen 20 mg ja simvastatiinin samanaikainen käyttö (CYP3A4-substraatti) suurensi simvastatiinin AUC-arvoa 19 % ja simvastatiinihapon AUC-arvoa 31 %. Suurentuneita simvastatiinin ja simvastatiinihapon pitoisuuksia ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

Muut yhteisvaikutukset

Tupakoinnin, ruokavalion, kasvirohdosvalmisteiden ja alkoholin käytön vaikutuksia dapagliflotsiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Dapagliflotsiinia ei ole tutkittu raskaana olevien naisten hoidossa. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu toksisia vaikutuksia kehittyvään munuaiseen ajanjaksolla, joka vastaa ihmisen toista ja kolmatta raskauskolmannesta (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi dapagliflotsiinia ei pidä käyttää toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Dapagliflotsiinihoito on keskeytettävä raskauden havaitsemisen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dapagliflotsiini ja/tai sen metaboliitit rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet dapagliflotsiinin/metaboliittien erittyvän maitoon sekä farmakologisesti välittyviä vaikutuksia imeväisiin (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Dapagliflotsiinia ei tule käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Dapagliflotsiinin vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Millään tutkitulla dapagliflotsiiniannoksella ei ollut vaikutusta uros ja naarasrottien hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Forxigalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, tai vaikutus ei ole merkityksellinen. Potilaita on varoitettava hypoglykemian riskistä, kun dapagliflotsiinia käytetään samanaikaisesti sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ennalta määritellyssä 12:sta lumekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä 1 193 tutkimushenkilöä oli saanut dapagliflotsiinia annoksella 10 mg ja 1 393 tutkimushenkilöä lumelääkettä.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus (lyhykestoinen hoito) niillä tutkittavilla, jotka saivat 10 mg:a dapagliflotsiinia, oli vastaava kuin lumelääkeryhmässä. Harvat haittavaikutukset johtivat hoidon keskeyttämiseen ja keskeyttämiset jakautuivat tasaisesti tutkimusryhmien kesken. Yleisimmin ilmoitettuja hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia 10 mg:a dapagliflotsiinia saaneilla potilailla olivat veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen (0,4 %), virtsatieinfektiot (0,3 %), pahoinvointi (0,2 %), huimaus (0,2 %) ja ihottuma (0,2 %). Yhdellä dapagliflotsiinia saaneella

tutkittavalla todettiin maksaan kohdistunut haittavaikutus, joka diagnosoitiin lääkkeen aiheuttamaksi hepatiitiksi ja/tai autoimmunihepatiitiksi.

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus oli hypoglykemia, jonka ilmeneminen riippui kussakin tutkimuksessa käytetystä taustahoidosta. Lievien hypoglykemioiden esiintyvyys oli samanlainen kaikissa hoitoryhmissä, mukaan lukien lumelääkeryhmä, lukuun ottamatta tutkimuksia, joissa käytettiin lisähoitona sulfonyyliureaa ja insuliinia. Hypoglykemia oli yleisempää yhdistelmähoidoissa sulfonyyliurean ja insuliinin kanssa (ks. kohta *Hypoglykemia* jäljempänä).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset on havaittu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Yksikään haittavaikutuksista ei ollut annosriippuvainen. Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen (SOC) mukaan. Esiintymistiheyden luokat on muodostettu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa^a havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä-luokitus	Hyvin yleinen	Yleinen*	Melko harvinainen**
<i>Infektiot</i>		Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaalinfektiot ^{b,c} Virtsatieinfektiot ^b	Vulvovaginaalinen pruritus
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hypoglykemia (kun käytettiin yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa) ^b		Nestehukka ^{b,e} Jano
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			Ummetus
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>			Liikahikoilu
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Selkäkipu	
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>		Dysuria Polyuria ^d	Nokturia
<i>Tutkimukset</i>		Dyslipidemia ^f Hematokriitin kohoaminen ^g	Veren kreatiniinipitoisuuden kohoaminen Veren ureapitoisuuden kohoaminen

^aTaulukossa näkyvät tulokset viikolle 24 saakka (lyhykestoinen) glukoositasapainon palauttamisesta (glycaemic rescue) riippumatta.

^bLisätietoja on vastaavassa alakohdassa.

^cVulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaalinfektiot sisältävät esim. seuraavat ennaltamääritellyt termit: vulvovaginaalinen mykoottinen infektio, vaginaalinen infektio, balaniitti, genitaalialueen sieni-infektio, vulvovaginaalinen kandidiaasi, vulvovaginiitti, Candidan aiheuttama balaniitti, genitaalialueen kandidiaasi, sukupuolielinten infektio, miehen sukupuolielinten infektio, penistulehdus, vulviitti, bakteerin aiheuttama vaginiitti, vulvan absessi.

^dPolyuria sisältää seuraavat termit: pollakisuria, polyuria, lisääntynyt virtsantuotanto.

^eNestehukka sisältää esim. seuraavat ennaltamääritellyt termit: dehydraatio, hypovolemia, alhainen verenpaine.

^fKeskimääräiset prosentuaaliset muutokset lähtötilanteesta 10 mg dapagliflotsiinia ja lumelääkettä saaneilla olivat: kokonaiskolesteroli 1,4 % vs. -0,4 %; HDL-kolesteroli 5,5 % vs. 3,8 %; LDL-kolesteroli 2,7 % vs. -1,9 %; triglyseridit -5,4 % vs. -0,7 %.

^gHematokriittiarvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 2,15 % 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja -0,40 % lumelääkeryhmässä.

*Raportoitiin ≥ 2 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia ja ≥ 1 % useammin kuin lumelääkettä

saaneilla.

**Haittavaikutusta raportoitiin $\geq 0,2$ %:lla tutkittavista ja lumelääkkeeseen verrattuna $\geq 0,1$ % useammin ja vähintään 3 tutkittavalla enemmän niistä tutkittavista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia riippumatta glukoositasapainon palauttamisesta (glycaemic rescue).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

Hypoglykemian esiintyvyys riippui tutkimuksessa käytetyn yhdistelmähoidon tyypistä.

Lievien hypoglykemia tapahtumien esiintymistiheys oli samanlainen (<4 %) hoitoryhmien välillä, lumeryhmä mukaan lukien. Kaikissa tutkimuksissa merkittävät hypoglykemia tapahtumat olivat melko harvinaisia ja niitä oli saman verran dapagliflotsiini- ja lumeryhmässä. Hypoglykemia tapahtumien määrä oli korkeampi tutkimuksissa, joissa hoitoon oli yhdistetty sulfonyyliurea tai insuliini (ks. kohta 4.5).

Yhdistelmähoidossa glimepiridiin yhdistettynä lieviä hypoglykemia tapahtumia raportoitiin esiintyneen useammin, niillä potilailla, joita hoidettiin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella yhdistettynä glimepiridiin (6,0 %), kuin niillä potilailla, joita hoidettiin lumelääkkeellä yhdistettynä glimepiridiin (2,1 %).

Yhdistelmähoidossa yhdistettynä insuliiniin lieviä tapahtumia raportoitiin useammin ryhmässä, jota hoidettiin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella yhdistettynä insuliiniin (40,3 %), kuin ryhmässä, jota hoidettiin lumelääkkeellä yhdistettynä insuliiniin (34,0 %).

Nestehukka

Nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia (mm. dehydraatio, hypovolemia tai alhainen verenpaine) raportoitiin 0,8 %:lla tutkittavista, joita hoidettiin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella ja 0,4 %:lla tutkittavista, jotka saivat lumelääkettä. Vakavia haittavaikutuksia esiintyi $< 0,2$ %:lla tutkittavista ja niitä todettiin saman verran dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta ja lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaali-infektiot

Vulvovaginiittia, balaniittia ja niihin liittyviä genitaali-infektioita raportoitiin esiintyvän 4,8 %:lla dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta saaneista tutkimushenkilöistä ja 0,9 %:lla lumelääkettä saaneista tutkimushenkilöistä. Useimmat infektiot olivat lieviä tai kohtalaisia, ja tutkittavat saivat hoitovasteen ensimmäiseen tavanomaiseen hoitoon. Infektiot johtivat harvoin dapagliflotsiinihoidon keskeyttämiseen. Nämä infektiot olivat yleisempiä naisilla (dapagliflotsiinilla 9,7 % ja lumelääkkeellä 3,4 %), ja aiemmin infektioita sairastaneilla infektio uusiutuminen oli todennäköisempää.

Virtsatieinfektiot

Virtsatieinfektioita raportoitiin useammin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella hoidetuilla (4,3 %) kuin lumelääkettä saaneilla (3,7 %) (ks. kohta 4.4). Useimmat infektiot olivat luonteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja tutkittavat saivat hoitovasteen ensimmäiseen tavanomaiseen hoitoon. Infektiot johtivat harvoin dapagliflotsiinihoidon keskeyttämiseen. Nämä infektiot olivat yleisempiä naisilla, ja aiemmin infektioita sairastaneilla infektion uusiutuminen oli todennäköisempää.

Lisäkilpirauhashormoni (PTH)

Seerumin PTH-arvojen havaittiin suurentuneen jonkin verran, ja nousu oli suurempaa potilailla, joiden PTH-arvo oli lähtötilanteessa korkeampi. Luukatoa ei ilmennyt yhden vuoden hoitajakson aikana luun mineraalitiheyden mittauksissa potilailla, joilla oli normaali tai lievästi heikentynyt munuaisten toiminta.

Maligniteetit

Kliinisissä tutkimuksissa pahanlaatuisia tai määrittelemättömiä kasvaimia todettiin saman verran dapagliflotsiinilla hoidetuilla tutkittavilla (1,47 %) ja lumelääkkeellä tai vertailuvalmisteella hoidetuilla potilailla (1,35 %), eikä eläinkokeissa todettu merkkejä karsinogeenisuudesta tai mutageenisuudesta (ks. kohta 5.3). Kun tarkasteltiin eri elinjärjestelmissä esiintyviä kasvaimia,

dapagliflotsiiniin liittyvä suhteellinen riski oli joillekin kasvaimille (virtsarakko-, eturauhas- ja rintakasvaimille) yli 1 ja joillekin (esim. veri- ja lymfaattisille, munasarja- ja munuaiskasvaimille) alle 1. Tämä ei aiheuttanut dapagliflotsiiniin liittyvän kasvainriskin kokonaiskasvua. Suurentunut tai pienentynyt riski ei ollut tilastollisesti merkitsevää minkään elinjärjestelmän osalta. Kun tarkastellaan kasvainlöydösten puuttumista ei-kliinisissä tutkimuksissa sekä lyhyttä latenssiaikaa lääkehoidon aloittamisen ja kasvaindiagnoosin välillä, syy-yhteys katsotaan epätodennäköiseksi. Koska rinta-, virtsarakko- ja eturauhaskasvainten lukumääräiseen epätasapainoon on suhtauduttava varoen, tätä asiaa tutkitaan tarkemmin myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehtävissä tutkimuksissa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Vähintään 65-vuotiailla tutkimushenkilöillä raportoitiin munuaisten toiminnan heikkenemiseen tai vajaatoimintaan liittyviä haittavaikutuksia 2,5 %:lla dapagliflotsiinilla hoidetuista tutkittavista ja 1,1 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista tutkittavista (ks. kohta 4.4). Yleisimmin raportoitu munuaisten toimintaan liittyvä haittavaikutus oli kohonnut seerumin kreatiniinipitoisuus. Nämä reaktiot olivat pääosin ohimeneviä ja palautuvia. Vähintään 65-vuotiailla tutkimushenkilöillä raportoitiin nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia, jotka ilmoitettiin useimmiten hypotensiona, 1,5 %:lla dapagliflotsiinilla hoidetuista tutkittavista ja 0,4 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista tutkittavista (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Dapagliflotsiinin ei osoitettu aiheuttavan minkäänlaista toksisuutta terveillä tutkimushenkilöillä suun kautta otettuina, enintään 500 mg:n kerta-annoksina (50-kertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden). Näillä tutkimushenkilöillä havaittiin glukoosia virtsassa annoksen suuruuteen suhteessa olevan ajan (vähintään 5 päivän ajan 500 mg annoksella) ilman nestehukkaa, hypotensiota tai elektrolyyttihäiriötä tai kliinisesti merkittävää vaikutusta QTc-aikaan. Hypoglykemian esiintyvyys oli samankaltaista kuin lumeryhmässä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa terveille tutkimushenkilöille ja tyypin 2 diabetesta sairastaville tutkimushenkilöille annettiin kerran päivässä 2 viikon ajan enintään 100 mg annoksia (10-kertainen ihmisen suositeltuun enimmäisannokseen nähden), hypoglykemiaa ilmaantui hieman useammin kuin lumeryhmässä, eikä ilmaantuvuus ollut annoksesta riippuvainen. Haittavaikutusten, mukaan lukien nestehukan tai hypotension, määrät olivat samankaltaiset kuin lumeryhmässä. Laboratorioparametreissa, mukaan lukien seerumin elektrolyytit ja munuaistoiminnan biomarkerit, ei ollut kliinisesti merkittäviä annoksesta riippuvia muutoksia.

Yliannostustapauksessa on aloitettava asianmukainen tukihoito potilaan kliinisen tilan mukaan. Dapagliflotsiinin poistamista hemodialyysillä ei ole tutkittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja, ATC-koodi: A10BX09

Vaikutusmekanismi

Dapagliflotsiini on erittäin voimakas (K_i : 0,55 nM), selektiivinen ja reversiibeli natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjä.

Selektiivisesti munuaisessa esiintyvä SGLT2 on kuljettajaproteiini, jota ei ole havaittu yli 70 muussa kudoksessa, kuten maksassa, luustolihaksissa, rasvakudoksessa, rintarauhasissa, virtsarakossa ja aivoissa. SGLT2 on pääasiallisesti vastuussa glukoosin imeytymisestä glomerulusuodoksesta takaisin verenkiertoon. Hyperglykemiasta huolimatta suodatetun glukoosin takaisinimeytyminen jatkuu tyypin 2 diabeteksessa. Dapagliflotsiini parantaa sekä plasman paastoglukoosia että aterian jälkeistä glukoosia vähentämällä glukoosin takaisinimeytymistä munuaisissa, mikä johtaa glukoosin

erittymiseen virtsaan. Tämä glukoosin erittyminen (glukosuurinen vaikutus) havaitaan ensimmäisen annoksen jälkeen, jatkuu 24 tunnin annosvälien aikana ja kestää koko hoitoajan. Munuaisten tällä mekanismilla poistaman glukoosin määrä riippuu veren glukoosipitoisuudesta ja glomerulusten suodatusnopeudesta. Dapagliflotsiini ei heikennä normaalia hypoglykemian aiheuttamaa endogeenista glukoosin tuotantoa. Dapagliflotsiini toimii insuliinin erityksestä ja toiminnasta riippumatta. Beetasolujen toiminnan on havaittu parantuneen homeostaasimallimäärityksessä (HOMAbeta cell) Forxigan kliinisissä tutkimuksissa.

Dapagliflotsiinin indusoima glukoosin erittyminen virtsaan (glukosuria) aiheuttaa kalorien menetystä ja painonlaskua. Dapagliflotsiinin aikaansaama glukoosin ja natriumin yhteiskuljetuksen estyminen aiheuttaa myös lievää diureesia ja ohimenevää natriureesia.

Dapagliflotsiini ei estä muita glukoosin kuljettajaproteiineja, jotka ovat tärkeitä glukoosin kuljettamisessa perifeerisiin kudoksiin. Se on >1400 kertaa selektiivisempi SGLT2-kuljettajaproteiinille verrattuna SGLT1-kuljettajaproteiiniin, joka on suolessa tärkein glukoosin imeytymisestä vastaava kuljettajaproteiini.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Virtsan erittyvän glukoosin määrän havaittiin lisääntyneen terveillä tutkimushenkilöillä ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä dapagliflotsiinin antamisen jälkeen. Dapagliflotsiinin 10 mg:n vuorokausiannoksella virtsaan erittyi noin 70 grammaa glukoosia vuorokaudessa (vastaten 280 kcal/vrk) tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä 12 viikon ajan. Jatkuvaa glukoosin erittymistä havaittiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä, joille annettiin 10 mg dapagliflotsiinia vuorokaudessa 2 vuoden ajan.

Tämä dapagliflotsiinin aikaansaama glukoosin erittyminen virtsaan johtaa lisäksi osmoottiseen diureesiin ja virtsamäärän lisääntymiseen tyypin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä. Virtsamäärän lisääntyminen tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä, joita hoidettiin dapagliflotsiiniannoksella 10 mg, oli pysyvää 12 viikon ajan ja virtsamäärä lisääntyi n. 375 ml:a vuorokaudessa. Virtsan tilavuuden lisääntyminen lisäsi vähän ja ohimenevästi natriumin erittymistä virtsaan, mihin ei liittynyt seerumin natriumpitoisuuksien muutoksia.

Myös virtsan uraatin erittyminen lisääntyi hetkellisesti (3-7 päivän ajaksi), mitä seurasi pysyvä lasku seerumin uraattipitoisuudessa. Viikolla 24 seerumin uraattipitoisuuden väheneminen vaihteli välillä -48,3 ja -18,3 mikromoolia/l (-0,87 ja -0,33 mg/dl).

Kliininen turvallisuus ja teho

Forxigan turvallisuutta ja tehoa tutkittiin 11:ssä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 5 693 tyypin 2 diabetesta sairastavaa tutkimushenkilöä. Näissä tutkimuksissa 3 939 henkilöä hoidettiin dapagliflotsiinilla. Hoitoaika oli 24 viikkoa kymmenessä tutkimuksessa, joista viittä pidennettiin 24-78:lla viikolla (tutkimuksen kokonaiskestoaika enintään 102 viikkoa), ja yhden tutkimuksen kestoaika oli 52 viikkoa. Lähtötilanteessa keskimääräinen aika, jonka tutkimushenkilöt olivat sairastaneet diabetesta, vaihteli 1,4-16,9 vuoteen. Lievää munuaisten vajaatoimintaa havaittiin 51 %:lla ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa 12 %:lla tutkimushenkilöistä. 51 % tutkimushenkilöistä oli miehiä, 84 % oli valkoisia, 10 % oli aasialaisia, 3 % oli mustia ja 3 % muista etnisistä ryhmistä. Tutkimushenkilöistä 80 %:lla oli painoindeksi (BMI) ≥ 27 .

Glukoositasapaino

Monoterapia

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (jossa oli jatkotutkimusaika) arvioitiin Forxiga-monoterapian turvallisuutta ja tehoa tutkimushenkilöillä, joiden tyypin 2 diabetes ei ollut hoitotasapainossa. Kerran vuorokaudessa annetun dapagliflotsiinihoidon tuloksena HbA_{1c}-arvot laskivat tilastollisesti merkittävästi (p <0,0001) lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 2).

HbA_{1c}-arvon laskut olivat pysyviä 102 viikon ajan: vakioidut HbA_{1c}-arvon muutokset lähtötilanteesta

olivat -0,63 % (dapagliflotsiini 10 mg) ja -0,18 % (lumelääke).

Taulukko 2. Viikon 24 tulokset (LOCF^a) lumekontrolloidusta dapagliflotsiini-monoterapia tutkimuksesta

Monoterapiana		
	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke
N^b	70	75
HbA_{1c} (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,01	7,79
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,89	-0,23
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Tutkimushenkilöt (%), jotka saavuttivat seuraavat arvot:		
HbA_{1c} < 7 %		
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen	50,8 [§]	31,6
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	94,13	88,77
Muutos lähtötilanteesta ^c	-3,16	-2,19
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,97 (-2,20, 0,25)	

^aLOCF: Viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio (last observation carried forward) (ennen glukoositason korjaamista (glycaemic rescue) sitä edellyttäneillä tutkimushenkilöillä)

^bKaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana

^cPienimmän neliösumman keskiarvo vakioituna lähtötilanteen arvoon

*p-arvo <0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen

[§]Tilastollista merkitsevyyttä ei ole arvioitu toissijaisten päätapahtumien peräkkäisen testimenetelmän takia

Yhdistelmähoito

Viisikymmentäkaksi viikkoa kestäneessä lääkevertailututkimuksessa, jossa pyrittiin osoittamaan dapagliflotsiini vähintään samanveroiseksi kuin vertailulääke (non-inferiority), verrattiin Forxigaa metformiinin lisähoitona sulfonyyliureaan (glipitsidi) tutkimushenkilöillä, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA_{1c} >6,5 % ja ≤10 %). Tulokset osoittivat HbA_{1c}-arvon keskimääräisen pienenemisen lähtötilanteesta viikolle 52 olevan samankaltainen verrattuna glipitsidiin, mikä osoittaa samanveroisuutta (non-inferiority) (taulukko 3). Dapagliflotsiinilla hoidetun ryhmän tutkimushenkilöistä huomattavasti pienempi osuus (3,5 %) koki vähintään yhden hypoglykemia tapahtuman 52 hoitoviikon aikana verrattuna glipitsidillä hoidettuun ryhmään (40,8 %).

Taulukko 3. Tulokset viikolla 52 (LOCF^a) vertailututkimuksissa, jossa verrattiin dapagliflotsiinia glipitsidiin metformiiniin lisähoitona

Parametri	Dapagliflotsiini + metformiini	Glipitsidi + metformiini
N^b	400	401
HbA_{1c} (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,69	7,74
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,52	-0,52
Ero glipitsidiin + metformiiniin verrattuna ^c	0,00 ^d	
(95 %:n luottamusväli)	(-0,11, 0,11)	
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	88,44	87,60
Muutos lähtötilanteesta ^c	-3,22	1,44
Ero glipitsidiin + metformiiniin verrattuna ^c	-4,65 [*]	
(95 %:n luottamusväli)	(-5,14, -4,17)	

^aLOCF: Viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio (last observation carried forward)

^bSatunnaistut ja hoidetut tutkimushenkilöt, joilla lähtötilanteen ja vähintään 1 lähtötilanteen jälkeinen tehokkuusmittaus

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

^dSamanveroinen glipitsidin + metformiinin kanssa

* p-arvo <0,0001

Dapagliflotsiini yhdistettynä metformiiniin, glimepiridiin tai insuliiniin johti tilastollisesti merkitsevään HbA_{1c}-arvon alenemiseen 24 viikon jälkeen verrattuna lumelääkettä saaneisiin tutkimushenkilöihin (p <0,0001, taulukot 4 ja 5).

Perustuen pitkittäisten toistomittausten analyysiin, jossa glukoositasapainon lisäkorjauksen (rescue) jälkeiset tulokset oli poistettu, viikolla 24 havaittu HbA_{1c}-arvojen paranemiset säilyivät niissä yhdistelmähoitotutkimuksissa (glimepiridi ja insuliini), joissa seuranta-aika jatkui 48 viikkoon asti. Lisäksi yhdistelmähoitotutkimuksessa yhdistettynä metformiiniin HbA_{1c}-arvojen parantuminen säilyi viikolle 102 saakka (korjattu HbA_{1c}-arvon muutos lähtötilanteesta dapagliflotsiiniannoksella 10 mg -0,78 % ja lumelääkkeellä 0,02 %).

Taulukko 4. Tulokset 24 viikkoa kestäneistä (LOCF^a) lumevertailututkimuksista, joissa dapagliflotsiini yhdistettynä metformiiniin tai glimepiridiin

	Yhdistelmähoito			
	Metformiini¹		Sulfonyyliurea (glimepiridi)²	
	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke
N^b	135	137	151	145
HbA_{1c} (%)				
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,92	8,11	8,07	8,15
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,84	-0,30	-0,82	-0,13
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c	-0,54 [*]		-0,68 [*]	
(95 %:n luottamusväli)	(-0,74, -0,34)		(-0,86, -0,51)	

Tutkimushenkilöt				
(%), jotka saavuttivat seuraavat arvot:				
HbA_{1c} < 7 %				
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen	40,6**	25,9*	31,7*	13,0
Paino (kg)				
Lähtötilanne (keskiarvo)	86,28	87,74	80,56	80,94
Muutos lähtötilanteesta ^c	-2,86	-0,89	-2,26	-0,72
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-1,97*		-1,54*	
	(-2,63, -1,31)		(-2,17, -0,92)	

¹Metformiini \geq 1 500 mg/vrk; ²glimepiridi 4 mg/vrk

^aLOCF: Viimeisimmästä havainnosta (ennen glukoositason korjaamista (glycaemic rescue) sitä edellyttäneillä tutkimushenkilöillä) laskettu arvio (last observation carried forward)

^bKaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkevalmistetta lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun hoitajakson aikana

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

* p-arvo <0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen + suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

** p-arvo <0,05 verrattuna lumelääkkeeseen + suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

Taulukko 5. Tulokset viikolla 24 (LOCF^a) lumevertailututkimuksessa, jossa tutkittiin dapagliflotsiinin ja insuliinin yhdistelmää (yksin tai yhdessä suun kautta annettavien verensokeria alentavien lääkevalmisteiden kanssa)

Parametri	Dapagliflotsiini 10 mg + insuliini ± suun kautta otettavat verensokeria alentavat lääkevalmisteet²	Lumelääke + insuliini ± suun kautta otettavat verensokeria alentavat lääkevalmisteet²
N^b	194	193
HbA_{1c} (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,58	8,46
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,90	-0,30
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	94,63	94,21
Muutos lähtötilanteesta ^c	-1,67	0,02
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Insuliinin keskimääräinen vuorokausiannos (IU)¹		
Lähtötilanne (keskiarvo)	77,96	73,96
Muutos lähtötilanteesta ^c	-1,16	5,08
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-6,23* (-8,84, -3,63)	

Tutkimushenkilöt, joiden insuliinin vuorokausiannos on keskimäärin alentunut vähintään 10 % (%)

19,6**

11,0

^aLOCF: Viimeisestä havainnosta laskettu arvo (juuri ennen tai sinä päivänä kun insuliiniannosta on ensimmäinen kerran nostettu, mikäli tarpeen; last observation carried forward)

^bKaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkevalmistetta lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon, kun käytössä on suun kautta otettava verensokeria alentava lääkevalmiste

*p-arvo <0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen + insuliiniin ± suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

**p-arvo <0,05 verrattuna lumelääkkeeseen + insuliiniin ± suun kautta otettavaan verensokeria alentavaan lääkevalmisteeseen

¹Insuliinihoitojen (lyhytvaikutteisen, keskipitkävaikutteisen ja perusinsuliinin) titraus ylöspäin sallittiin vain tutkimushenkilöillä, jotka täyttivät paastoverensokeria koskevat ennalta asetetut kriteerit.

²Tutkimushenkilöistä 50 % sai insuliinia monoterapiana lähtötilanteessa; 50 % sai yhtä tai kahta suun kautta otettavaa verensokeria alentavaa lääkevalmistetta insuliinin lisäksi. Jälkimmäisestä ryhmästä 80 % sai pelkästään metformiinia, 12 % metformiinia ja sulfonyyliureaa ja loput muita suun kautta otettavia verensokeria alentavia lääkevalmisteita.

Plasman paastoglukoosi

Dapagliflotsiini 10 mg monoterapiana tai yhdistettynä joko metformiiniin, glimepiridiin tai insuliiniin laski plasman paastoglukoosiarvoa tilastollisesti merkitsevästi (-1,64 - -1,20 mmol/l [-29,6 - -21,7 mg/dl]) verrattuna lumelääkkeeseen (-0,33 - 0,18 mmol/l [-6,0 - 3,3 mg/dl]). Tämä vaikutus havaittiin hoitoviikolla 1, ja vaikutus säilyi niissä tutkimuksissa, joita jatkettiin viikolle 102.

Aterianjälkeinen glukoosi

Dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä glimepiridiin alensi kaksi tuntia aterian jälkeen mitattua glukoosipitoisuutta tilastollisesti merkitsevästi viikolla 24, ja tämä tulos säilyi viikkoon 48 saakka.

Paino

Dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä joko metformiiniin, glimepiridiin tai insuliiniin laski tutkimushenkilöiden painoa tilastollisesti merkitsevästi viikolla 24. Pitkäaikaistutkimuksissa yhdistettynä metformiiniin vaikutus jatkui viikolle 52 (-4,65 kg:n painonlasku verrattuna glipitsidiryhmään) ja viikolle 102 (-3,07 kg:n lasku verrattuna lumeryhmään).

24 viikon kestoisessa tutkimuksessa, johon osallistui 182 diabetesta sairastavaa potilasta, kehon koostumusta tutkittiin kaksiennergisellä röntgenabsorptiometrialla (DEXA). Tutkimus osoitti, että dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä metformiiniin vähensi kehon painoa ja kehon rasvakudosta DEXA:lla mitattuna verrattuna lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmään; menettämättä niinkään rasvatonta kehon painoa (lean body mass) tai nestettä. Magneettikuvauksella tehty alatutkimus osoitti Forxiga + metformiini-yhdistelmähoidon vähentävän numeraalisesti viskeraalisen rasvakudoksen määrää verrattuna lumelääke + metformiini-yhdistelmähoidon.

Verenpaine

12 luvuvertailututkimuksen ennalta määritellyssä yhteisanalyysissä dapagliflotsiini annoksella 10 mg aiheutti systolisen verenpaineen muutoksen lähtötilanteesta -4,4 mmHg ja diastolisen verenpaineen muutoksen -2,1 mmHg viikolla 24. Vastaavat lukemat lumeryhmässä olivat -0,9 mmHg ja -0,5 mmHg.

Sydän- ja verisuoniturvallisuus

Kliinisessä tutkimusohjelmassa tehtiin sydän- ja verisuonitapahtumien meta-analyysi. Kliinisessä tutkimusohjelmassa 36,6 %:lla tutkittavista oli lähtötilanteessa aiemmin todettu sydän- ja verisuonisairaus (poislukien verenpainetauti) ja 70 %:lla oli verenpainetauti. Riippumaton arviointikomitea arvioi sydän- ja verisuonitapahtumat. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika johonkin seuraavista tapahtumista: sydän- ja verisuonitautikuolema, aivohalvaus, sydäninfarkti tai epästabiiilista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoito. Ensisijaisia tapahtumia todettiin 1,64 % potilasvuotta kohti

dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 1,99 % vertailuvalmisteella hoidettujen ryhmässä. Dapagliflotsiinin ja vertailuvalmisteen välinen riskisuhde oli 0,82 (95 %:n luottamusväli: 0,58; 1,15), mikä viittaa siihen, että tässä analyysissä Forxigan käyttöön ei liittynyt sydän- ja verisuonitapahtumien lisääntynyttä riskiä potilailla, joilla oli tyyppin 2 diabetes. Sydän- ja verisuonitautikuolemia, sydäninfarkteja ja aivohalvauksia havaittiin riskisuhteella 0,79 (95 %:n luottamusväli: 0,54; 1,17).

Munuaisten vajaatoiminta

Keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (eGFR ≥ 30 – < 60 ml/min/1,73 m²)

Dapagliflotsiinin tehoa arvioitiin myös erillisessä keskivaikkea munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin diabeetikoihin kohdistuneessa tutkimuksessa (252 tutkimushenkilöä, joiden eGFR-keskiarvo oli 44 ml/min/1,73 m²). Viikolla 24 dapagliflotsiini 10 mg -ryhmän HbA_{1c}-keskiarvon muutos lähtötilanteesta oli -0,44 % ja lumelääkeryhmän -0,32 %.

Potilaat, joiden HbA_{1c}-arvo lähtötilanteessa oli ≥ 9 %

Ennalta määritellyssä analyysissä tutkimuspotilaista, joiden HbA_{1c}-arvo lähtötilanteessa oli ≥ 9 %, todettiin, että dapagliflotsiinihoito 10 mg:n annoksella sai aikaan tilastollisesti merkitsevän aleneman HbA_{1c}-arvossa viikolla 24 ainoana lääkkeenä (vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta: -2,04 % dapagliflotsiinia 10 mg:n saaneiden ryhmässä ja 0,19 % lumelääkeryhmässä) ja yhdistelmänä metformiinin kanssa (vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta: -1,32 % dapagliflotsiini-ryhmässä ja -0,53 % lumelääkeryhmässä).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset dapagliflotsiinin käytöstä yhdessä tai useammassa pediatristen potilaiden alaryhmässä tyyppin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2. ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Dapagliflotsiini imeytyi nopeasti ja tehokkaasti suun kautta annettuna. Dapagliflotsiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutettiin paastotilassa yleensä kahdessa tunnissa lääkkeen antamisen jälkeen. Dapagliflotsiinin geometrinen vakaan tilan C_{max}-keskiarvo oli 158 ng/ml ja AUC_τ-keskiarvo oli 628 ng h/ml kerran vuorokaudessa otetun 10 mg dapagliflotsiiniannoksen jälkeen. Suun kautta otetun 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksen absoluuttinen hyötyosuus oli 78 %. Runsasrasvaisen aterian nauttiminen vähensi dapagliflotsiinin C_{max}-arvoa enintään 50 % ja pidensi T_{max}-arvoa noin yhdellä tunnilla, mutta vaikutus AUC-arvoon ei eronnut paastotilassa saadusta arvosta. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä. Forxiga voidaan siten ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Dapagliflotsiini sitoutuu proteiineihin noin 91-prosenttisesti. Sitoutuminen proteiiniin ei vaihdellut eri sairaustiloissa (esim. munuaisten tai maksan vajaatoiminta). Dapagliflotsiinin keskimääräinen jakautumistilavuus pysyvässä tilassa oli 118 l.

Biotransformaatio

Dapagliflotsiini on äärimmäisen nopeasti metaboloituva ja tuottaa pääasiassa dapagliflotsiini-3-O-glukuronidia, joka on inaktiivinen metaboliitti. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidilla tai muilla metaboliiteilla ei ole glukoosia alentavaa vaikutusta. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidin muodostumiseen vaikuttaa UGT1A9-entsyymi, jota esiintyy maksassa ja munuaisissa. CYP-välitteinen metabolia oli ihmisillä vähäisempi puhdistumareitti.

Eliminaatio

Dapagliflotsiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika (t_{1/2}) plasmassa oli terveillä tutkimushenkilöillä 12,9 tuntia yhden suun kautta otetun dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksen jälkeen. Laskimoon annetun dapagliflotsiinin keskimääräinen systeeminen kokonaispoistuma oli 207 ml/min. Dapagliflotsiini ja sen metaboliitit poistuvat pääasiassa erittymällä virtsaan, jolloin alle 2 % erittyneestä lääkeaineesta on metaboloitumatonta dapagliflotsiinia. 50 mg:n [¹⁴C]-dapagliflotsiiniannoksesta 96 % voitiin jäljittää: 75 % virtsasta ja 21 % ulosteista. Noin 15 %

annoksesta erittyi ulosteeseen kantalääkkeenä.

Lineaarisuus

Dapagliflotsiini-altistus lisääntyi suhteessa dapagliflotsiiniannoksen portaittaiseen lisäykseen alueella 0,1-500 mg, eikä sen farmakokinetiikka muuttunut ajan myötä, kun toistuvia vuorokausiannoksia jatkettiin viikolle 24.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vakaassa tilassa (20 mg dapagliflotsiinia kerran päivässä 7 päivän ajan) olevilla tutkimushenkilöillä, jotka sairastivat tyypin 2 diabetesta ja lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (plasman ioheksolipuhdistumalla määritettynä), vastaava keskimääräinen systeeminen dapagliflotsiini-altistuma oli 32 %, 60 % ja 87 % suurempi kuin tutkimushenkilöillä, joilla oli tyypin 2 diabetes ja normaali munuaisten toiminta. Vakaassa tilassa glukoosin erityis virtsaan 24 tunnin aikana riippui voimakkaasti munuaisten toiminnasta: tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä glukoosia erittyi päivässä 85 g normaalissa munuaisten toiminnassa, 52 g lievässä vajaatoiminnassa, 18 g keskivaikeassa vajaatoiminnassa ja 11 g vaikeassa vajaatoiminnassa. Hemodialyysin vaikutusta dapagliflotsiini-altistukseen ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Tutkimushenkilöillä, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A ja B), dapagliflotsiinin C_{max} -keskiarvo oli enintään 12 % suurempi ja AUC-keskiarvo oli enintään 36 % suurempi kuin terveillä verrokkihenkilöillä. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkitsevinä. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä (Child-Pugh-luokka C) dapagliflotsiinin C_{max} -keskiarvo oli 40 % suurempi ja AUC-keskiarvo oli 67 % suurempi kuin terveillä verrokkihenkilöillä.

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Alle 70-vuotiailla tutkimushenkilöillä altistus ei lisääntynyt kliinisesti merkittävästi pelkästään iän perusteella. Altistumisen voidaan kuitenkin olettaa lisääntyvän ikään liittyvän munuaistoiminnan heikkenemisen vuoksi. Tutkimustuloksia ei ole riittävästi, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä yli 70-vuotiaiden potilaiden altistuksesta.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu.

Sukupuoli

Dapagliflotsiinin AUC_{ss}-keskiarvon arvioitiin olevan naisilla noin 22 % korkeampi kuin miehillä.

Rotu

Systeemisessä altistumisessa ei ollut kliinisesti merkitseviä eroja valkoisten, mustien ja aasialaisten välillä.

Paino

Dapagliflotsiini-altistuksen havaittiin vähenevän painon lisääntyessä. Täten hoikkien potilaiden altistuminen saattaa olla hieman lisääntynyt ja tavallista painavampien potilaiden altistuminen hieman vähentynyt. Näitä eroja ei kuitenkaan pidetty kliinisesti merkitsevinä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaiset prekliiniset turvallisuusfarmakologian, toistuvan annoksen toksisuuden, genotoksisuuden, potentiaalisen karsinogeenisyyden tai hedelmällisyyden tutkimukset eivät ole osoittaneet erityistä riskiä ihmisille. Dapagliflotsiini ei aiheuttanut kasvaimia hiirille tai rotille millään tutkitulla annoksella kahden vuoden kestoisessa karsinogeenisuustutkimuksessa.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Dapagliflotsiinin suora antaminen vastavieroitetuille rotanpoikasille ja epäsuora altistus myöhäisen

tiineyden (aikana, joka vastaa raskauden toista ja kolmatta kolmannesta ihmisen munuaisten kehittymisen suhteen) ja imetyksen aikana johtivat jälkeläisten munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemisen esiintymistiheyden ja/tai vaikeusasteeseen kasvamiseen.

Nuorten eläinten toksisuustutkimuksessa dapagliflotsiinia annettiin suoraan rotanpoikasille 21 :stä syntymän jälkeisestä päivästä päivään 90 saakka. Munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemista raportoitiin kaikilla annoksilla. Poikasten altistukset pienimmällä testatulla annoksella olivat ≥ 15 kertaa ihmisille suositeltuja maksimiannoksia isommat. Näihin löydyksiin liittyi annosriippuvaista munuaisen painon kasvua ja makroskooppista munuaisten suurenemista, jota havaittiin kaikilla annoksilla. Nuorilla eläimillä havaitut munuaisaltaan ja -tiehyiden laajenemiset eivät täysin palautuneet noin yhden kuukauden mittaisen palautumisjakson aikana.

Erillisessä ennen synnytystä ja synnytyksen jälkeistä kehitystä tutkivassa tutkimuksessa emorotille annettiin tutkimuslääkettä kuudennesta tiineyspäivästä 21. syntymänjälkeiseen päivään, ja poikaset altistuivat epäsuorasti *in utero* ja koko imetyksen ajan. (Satelliittitutkimuksessa arvioitiin dapagliflotsiinaltistusta maidossa ja poikasissa.) Munuaisaltaan laajenemisen esiintymistiheyden tai vaikeusasteen kasvua havaittiin käsiteltyjen emojen aikuisissa jälkeläisissä, kuitenkin vain suurimmilla testatuilla annoksilla. (Emon dapagliflotsiinaltistukset olivat 1 415 kertaa ja poikasten altistukset 137 kertaa suurempia kuin ihmisen altistus ihmiselle suositellulla maksimiannoksella. Lisätoksisuus kehityksessä rajoittui poikasten annosriippuvaan painon laskuun, ja sitä havaittiin vain annoksilla ≥ 15 mg/kg/vrk (poikasten altistuksen ollessa ≥ 29 kertaa ihmisen altistus ihmiselle suositellulla maksimiannoksella). Maternaalinen toksisuus oli ilmeistä vain suurimmalla testatulla annoksella ja rajoittui ohimenevään painonlaskuun ja ruoankulutuksen vähenemiseen. Kehitystoksisuuden suurin haitaton vaikutustaso (NOAEL), pienin testattu annos, liittyy emon systeemiseen altistukseen, joka on noin 19-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla maksimiannoksella.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä alkioiden ja sikiöiden lisätutkimuksissa dapagliflotsiinia annettiin kyseisten lajien organogeneesin tärkeimpinä kehitysjaksoina. Kaniineilla ei havaittu maternaalista toksisuutta tai kehitystoksisuutta millään testatulla annoksella; suurimpaan testattuun annokseen liittyvä systeeminen altistus, joka oli noin 1 191 kertaa ihmiselle suositeltu maksimiannos. Rotissa dapagliflotsiini ei ollut alkioleitaalinen eikä teratogeeninen altistuksella, joka oli 1 441 kertaa ihmiselle suositeltava maksimiannos.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460i)

Vedetön laktoosi

Krospovidoni (E1201)

Piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki (E553b)

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/Alumiini-läpipainopakkaus.

14, 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia repäisyviivattomissa kalenteriläpipainopakkauksissa.

30 x 1 tai 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia repäisyviivaisissa kerta-annosläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1 kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen lääkevalmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin lääkevalmiste on markkinoilla.

Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on tehtävä lääketurvasuunnitelmassa kuvatut lääketurvatoimet siten kuin ne on esitetty myyntiluvan moduulin 1.8.2 riskienhallintasuunnitelmassa sekä kaikissa ihmislääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksymissä RMP:n myöhemmissä päivityksissä.

CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden riskienhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskinminimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa merkittävän (lääketurvatoimintaan tai riskien minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.
- **LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO 5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Forxiga 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
dapagliflotsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropaanidolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Forxiga 5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO 10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Forxiga 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
dapagliflotsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 10 mg dapagliflotsiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI

NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Forxiga 10 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (PERFOROITU) YKSITTÄISANNOS 5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Forxiga 5 mg tabletit
dapagliflotsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (PERFOROITU) YKSITTÄISANNOS 10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Forxiga 10 mg tabletit
dapagliflotsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET (EI-PERFOROITU) 5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Forxiga 5 mg tabletit
dapagliflotsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai Tiistai Keskiviikko Torstai Perjantai Lauantai Sunnuntai

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUKSET (EI-PERFOROITU) 10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Forxiga 10 mg tabletit
dapagliflotsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai Tiistai Keskiviikko Torstai Perjantai Lauantai Sunnuntai

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Forxiga 5 mg kalvopäällysteiset tabletit Forxiga 10 mg kalvopäällysteiset tabletit dapagliflotsiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Forxiga on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Forxigaa
3. Miten Forxigaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Forxigan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Forxiga on ja mihin sitä käytetään

Forxiga sisältää vaikuttavana aineena dapagliflotsiinia, joka kuuluu suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden ryhmään.

- Näitä suun kautta otettavia lääkkeitä käytetään diabeteksen hoitoon
- Ne vaikuttavat alentamalla veren sokeripitoisuutta (glukoosipitoisuus).

Forxigaa käytetään aikuispotilaiden (vähintään 18-vuotiaiden) tyypin 2 diabeteksen hoitoon. Tyypin 2 diabetes alkaa yleensä vanhemmalla iällä. Jos sinulla on tyypin 2 diabetes, haimasi ei tuota riittävästi insuliinia tai elimistösi ei pysty käyttämään tuottamaansa insuliinia riittävästi. Tämä johtaa veren korkeaan sokeripitoisuuteen. Forxiga poistaa ylimääräisen sokerin elimistöstäsi virtsan kautta.

- Forxigaa käytetään, jos diabetesta ei saada riittävästi hallintaan muilla diabeteslääkkeillä, ruokavaliolla ja liikunnalla
- Lääkäri saattaa pyytää sinua käyttämään Forxigaa yksinään, jos et siedä metformiinia, tai yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa. Nämä muut lääkkeet voivat olla suun kautta otettava lääke ja/tai pistoksena annettava insuliini.

On tärkeää noudattaa edelleen lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta saamiasi ruokavaliota ja liikuntaa koskevia ohjeita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Forxigaa

Älä ota Forxigaa

- jos olet allerginen dapagliflotsiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Forxigaa:

- jos sinulla on tyypin 1 diabetes. Tässä yleensä nuorella iällä puhkeavassa diabetestyyppissä elimistö ei tuota yhtään insuliinia.
- jos virtsan tai veren ketonipitoisuus on kohonnut, mikä havaitaan laboratoriotutkimuksissa.

Tämä on diabeettisen ketoasidoosin merkki. Se on sairaustila, jonka voit saada diabeteksen yhteydessä. Oireisiin kuuluvat nopea painonlasku, pahanolon tunne tai pahoinvointi, makealta tuoksuva hengitys, makea tai metallinen maku suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa.

- jos sinulla on munuaissairaus. Lääkäri saattaa pyytää sinua ottamaan jotakin toista lääkettä.
- jos sinulla on maksasairaus. Lääkäri saattaa aloittaa hoidon pienemmällä annoksella.
- jos sinulla on ollut vakava sydänsairaus tai jos sinulla on ollut aivohalvaus.
- jos käytät lääkkeitä, jotka alentavat verenpainetta (verenpainelääkkeet) ja sinulla on ollut matala verenpaine. Lisätietoja alempana kohdassa **Muut lääkevalmisteet ja Forxiga**
- jos sinulla on erittäin korkea veren glukoosipitoisuus (verensokeri), mikä voi aiheuttaa nestehukkaa (elimistöstä poistuu liikaa nestettä). Mahdolliset nestehukan oireet on lueteltu kohdan 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” alussa. Kerro lääkärille ennen Forxiga-hoidon aloittamista, jos sinulla on jokin tässä mainituista oireista.
- jos sinulla on tai sinulla ilmenee pahoinvointia, oksentelua tai kuumetta tai et pysty syömään tai juomaan. Tällöin sinulle voi kehittyä nestehukka. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Forxigan käytön, kunnes olet parantunut, jotta ei synny nestehukkaa.
- jos sinulla on usein virtsatieinfektioita.
- jos olet 75-vuotias tai vanhempi, et saa aloittaa Forxigan käyttöä.
- jos käytät pioglitatsonia sisältävää diabeteslääkettä, et saa aloittaa Forxigan käyttöä.
- jos veren punasolujen määrä on lisääntynyt, mikä havaitaan laboratoriotutkimuksissa.

Jos jokin edellä olevista kohdista koskee sinua (tai jos olet epävarma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin otat Forxigaa.

Munuaisten toiminta

Munuaisten toiminta tulee tarkastaa ennen tämän lääkkeen aloittamista ja lääkkeen käytön aikana.

Virtsan glukoosipitoisuus

Forxigan toimintatavan vuoksi virtsan glukoosimääritys on positiivinen lääkkeen käytön aikana.

Lapset ja nuoret

Forxigaa ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska valmisteeseen vaikuttavien aineiden vaikutusta näihin potilaisiin ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Forxiga

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille erityisesti:

- jos käytät nesteenoistolääkettä (diureettia). Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Forxigan käytön. Mahdolliset liiallisen nestehukan oireet on lueteltu kohdan 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” alussa
- jos käytät muita verensokeria alentavia lääkkeitä, kuten insuliinia tai sulfonyyliureaa. Lääkäri saattaa haluta pienentää näiden lääkkeiden annosta, jotta verensokeripitoisuutesi ei laske liian matalalle (hypoglykemia).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos tulet raskaaksi, Forxiga-hoito on lopetettava, koska valmisteeseen käyttöä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana ei suositella. Keskustele lääkärin kanssa, mikä on paras tapa hallita verensokeria raskauden aikana.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä, jos haluat imettää tai imetät. Älä käytä Forxigaa imetyksen aikana. Ei tiedetä erittyykö tämä lääke rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Forxigalla ei ole haitallista vaikutusta tai vaikutus on vähäinen ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tämän lääkkeen käyttö samanaikaisesti sulfonyyliureaksi kutsuttujen lääkkeiden tai insuliinin kanssa

saattaa alentaa verensokeria liikaa (hypoglykemia), mikä saattaa aiheuttaa oireita kuten vapinaa, hikoilua ja muutoksia näkökyvyssä, ja saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökäyttöön. Jos sinua huimaa, älä aja tai käytä työkaluja tai koneita, kun käytät Forxigaa.

Forxiga sisältää laktoosia

Forxiga sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Forxigaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

- Suositeltu annos on yksi 10 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.
- Lääkäri saattaa määrätä sinulle aluksi 5 mg:n annoksen, jos sinulla on maksasairaus.
- Lääkäri määrää lääkkeen vahvuuden, joka on juuri sinulle sopiva.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Niele tabletti kokonaisuena veden kera (puoli lasillista).
- Voit ottaa tabletin joko ruoan kanssa tai ilman.
- Tabletti voidaan ottaa mihin aikaan tahansa päivästä. Yritä ottaa tabletti kuitenkin aina samaan aikaan joka päivä. Tämä auttaa sinua muistamaan tabletin oton.

Lääkäri saattaa määrätä Forxigaa yhdessä jonkin muun lääkkeen kanssa verensokerisi alentamiseksi. Toinen lääke voi olla joko suun kautta otettava lääke tai pistoksena annettava insuliini. Muista ottaa myös tämä toinen lääkärin määräämä lääke. Tämä on terveytesi kannalta parasta.

Ruokavalio ja liikunta

Diabeteksen hallinta vaatii ruokavalion ja liikuntaohjeiden noudattamista myös tämän lääkkeen käytön ajan. Sen vuoksi on tärkeää noudattaa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta saatuja ruokavalio- ja liikuntaohjeita. Jos noudatat diabeetikoiden painonhallintaan tarkoitettua ruokavaliota, on erityisen tärkeää jatkaa sitä myös Forxigan käytön aikana.

Jos otat enemmän Forxigaa kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai mene sairaalaan, jos olet ottanut useamman Forxiga-tabletin kuin sinulle on määrätty. Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohdat ottaa Forxigaa

Jos unohdat ottaa tabletin, toimi sen mukaan, miten pitkä aika on seuraavan annoksen ottamiseen.

- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on vähintään 12 tuntia, ota Forxiga-annos heti kun muistat. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 12 tuntia, jätä unohtunut annos ottamatta. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista Forxiga-annosta korvatakseksi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Forxigan käytön

Älä lopeta Forxigan käyttöä, ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa. Veresi sokeripitoisuus saattaa nousta ilman tätä lääkettä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Forxigan käyttö ja ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- elimistön liian suuri nestehukka (kuivuminen), melko harvinainen

Elimistön liian suuren nestehukan oireita ovat seuraavat:

- hyvin kuiva tai tahmea suu, voimakas janon tunne
- voimakas uneliaisuus tai väsymys
- vähäinen virtsamäärä tai ei ollenkaan virtsaa
- nopea sydämen syke.

- virtsatieinfektio, yleinen

Vaikean virtsatieinfektion oireita ovat seuraavat:

- kuume ja/tai vilunväristykset
- polttava tunne virtsatessa
- kipu selässä tai kyljessä.

Kerro lääkärille välittömästi, jos huomaat verta virtsassa. Tämä oire on melko harvinainen.

Ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian, jos sinulla esiintyy seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä):

- alhainen verensokeripitoisuus (hypoglykemia) — esiintyy otettaessa tätä lääkettä yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa

Alhaisen verensokerin oireita ovat seuraavat:

- tärinä, hikoilu, voimakas ahdistuneisuuden tunne, nopea sydämensyke
- nälän tunne, päänsärky, näkömuutokset
- mielialan muutos tai sekavuus.

Lääkäri kertoo, miten matalaa verensokeripitoisuutta hoidetaan ja mitä on tehtävä, jos edellä mainittuja oireita esiintyy.

Muita Forxigan käyttöön liittyviä haittavaikutuksia:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- hiivainfektio (sammaset) peniksessä tai vaginassa
- selkäkipu
- virtsamäärän lisääntyminen tai tihentynyt virtsaamistarve
- muutokset kolesterolin- tai rasva-arvoissa (todetaan laboratoriotutkimuksissa)
- muutokset veressä olevien punasolujen määrässä (todetaan laboratoriotutkimuksissa).

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- epätavallinen emättimen vuoto, erityisesti kutina tai haju
- jano
- ummetus
- liiallinen hikoilu
- virtsaamistarpeeseen herääminen yöllä
- muutokset laboratoriotutkimuksissa (esimerkiksi veren kreatiniini- tai ureapitoisuuksissa).

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Forxigan säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa tai kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Forxiga sisältää

- Vaikuttava aine on dapagliflotsiini.
Yksi Forxiga 5 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia.
Yksi Forxiga 10 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 10 mg dapagliflotsiinia.
- Muut aineet ovat:
 - tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa (E460i), vedetön laktoosi (ks. kohta 2 Forxiga sisältää laktoosia), krospovidoni (E1201), piidioksidi (E551), magnesiumstearaatti (E470b).
 - kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350, talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Kalvopäällysteiset Forxiga 5 mg-tabletit ovat keltaisia ja pyöreitä ja halkaisijaltaan 0,7 cm suuruisia. Tabletin yhdellä puolella on merkintä "5" ja toisella puolella merkintä "1427".
- Kalvopäällysteiset Forxiga 10 mg-tabletit ovat keltaisia ja vinoneliönmuotoisia, ja kulmittain suunnilleen 1,1 x 0,8 cm suuruisia. Tabletin yhdellä puolella on merkintä "10" ja toisella puolella merkintä "1428".

Forxiga 5 mg -tablettien ja Forxiga 10 mg -tablettien alumiinisten läpipainopakkausten pakkauskoot: 14, 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia repäisyviivattomissa kalenteriläpipainopakkauksissa ja 30 x 1 tai 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia repäisyviivaisissa kerta-annosläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassasi.

Myyntiluvan haltija

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Bristol-Myers Squibb Belgium S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

Bristol-Myers Squibb Belgium S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 352 76 11

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel.: +36 1 301 9700

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +420 221 016 111

Malta

Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Tel: +39 06 50 39 61

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: +45 45 93 05 06

Nederland

Bristol-Myers Squibb BV
Tel: +31 34 857 42 22

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: +49 89 121 42 0

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway LTD
Tlf: +47 67 55 53 50

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: +43 1 60 14 30

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: +30 210 6074300

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 5796666

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: +34 91 456 53 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: +351 21 440 70 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 236 47 00

Ísland

Vistor HF
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +421 2 59298411

Italia

Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Tel: +39 06 50 39 61

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: +358 9 251 21 230

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB

Τηλ: + 357 800 92666

Tel: +46 8 704 71 00

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.

Tel: +371 6750 21 85

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd

Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.

Tel: +370 5 2790 762

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>.