

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dapagliflozin Krka 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Dapagliflozin Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dapagliflozin Krka 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi tabletti sisältää 5 mg dapagliflotsiinia (dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattina).

Dapagliflozin Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi tabletti sisältää 10 mg dapagliflotsiinia (dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Dapagliflozin Krka 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi tabletti sisältää 48,7 mg laktoosia.

Dapagliflozin Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi tabletti sisältää 97,4 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Dapagliflozin Krka 5 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Vaalean ruskeankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällystetty tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”5”. Tabletin koko: halkaisija noin 7 mm.

Dapagliflozin Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Vaalean ruskeankeltainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällystetty tabletti, jonka toisella puolella on jakourre. Jakourteen toisella puolella on merkintä ”1” ja toisella puolella merkintä ”0”. Tabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan. Tabletin koko: noin 13 x 6,5 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tyypin 2 diabetes

Dapagliflozin Krka on tarkoitettu aikuisille potilaille ja vähintään 10-vuotiaille lapsipotilaille tyypin 2 diabeteksen hoitoon ruokavalion ja liikunnan lisäksi, kun sairaus ei ole riittävässä hoitotasapainossa.

- monoterapiana, kun metformiinin käyttöä ei voida pitää tarkoituksenmukaisena sietokyvyttömyyden takia.
- yhdistettynä muihin tyypin 2 diabeteksen hoitoon käytettäviin lääkevalmisteisiin.

Yhdistelmähoitoja, vaikutuksia glukoositasapainoon, sydän- ja verisuonitapahtumia, munuaistapahtumia sekä tutkittuja populaatioita koskevat tutkimustulokset on kuvattu kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1.

Sydämen vajaatoiminta

Dapagliflozin Krka on tarkoitettu aikuisille potilaille sydämen oireisen kroonisen vajaatoiminnan hoitoon.

Krooninen munuaistauti

Dapagliflozin Krka on tarkoitettu aikuisille potilaille kroonisen munuaistaudin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tyypin 2 diabetes

Suosittelut dapagliflotsiiniannos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Kun dapagliflotsiinia käytetään yhdessä insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen, kuten sulfonyyliurean, kanssa, voidaan harkita insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen annoksen pienentämistä hypoglykemian riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Sydämen vajaatoiminta

Suosittelut dapagliflotsiiniannos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Krooninen munuaistauti

Suosittelut dapagliflotsiiniannos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten toiminnan perusteella.

Vähäisen kokemuksen vuoksi dapagliflotsiinihoidon aloittamista ei suositella, jos potilaan GFR-arvo on < 25 ml/min.

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla dapagliflotsiinin glukoosipitoisuutta pienentävä teho on alentunut, jos glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on < 45 ml/min, ja todennäköisesti puuttuu potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Jos GFR-arvo siis pienenee alle 45 ml/min, tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden kohdalla on harkittava jotakin glukoosipitoisuutta pienentävää lisähoitoa, mikäli glukoositasapainon parantaminen edelleen on tarpeen (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella.

Pediatriset potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta käytetään tyypin 2 diabeteksen hoidossa vähintään 10-vuotiailla lapsilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Tietoja ei ole saatavilla alle 10 vuoden ikäisistä lapsista.

Dapagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla sydämen vajaatoiminnan tai kroonisen munuaistaudin hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Dapagliflotsiini voidaan ottaa suun kautta kerran vuorokaudessa mihin aikaan vuorokaudesta tahansa joko ruoan kanssa tai tyhjän mahaan. Tabletit niellään veden kera (puoli lasillista). 10 mg:n tabletti voidaan jakaa kahdeksi yhtä suureksi annokseksi tai nielemisen helpottamiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Dapagliflotsiinia ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon (ks. ”Diabeettinen ketoasidoosi” kohdassa 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Vähäisen kokemuksen vuoksi dapagliflotsiinihoidon aloittamista ei suositella, jos potilaan GFR-arvo on < 25 ml/min.

Dapagliflotsiinin glukoosipitoisuutta pienentävä teho riippuu munuaisten toiminnasta. Teho on alentunut potilailla, joiden GFR-arvo on < 45 ml/min, ja todennäköisesti puuttuu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2).

Yhdessä tutkimuksessa tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min), kreatiniini-, fosfori- ja lisäkilpirauhashormoni-arvojen suurenemista sekä hypotensiota ilmeni haittavaikutuksina enemmän dapagliflotsiiniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisistä tutkimuksista on vähän kokemusta käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Dapagliflotsiinia litistus suurenee potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Käyttö nestehukan ja/tai hypotension riskiryhmään kuuluville potilaille

Vaikutusmekanisminsa vuoksi dapagliflotsiini lisää virtsaneritystä, mikä voi johtaa kliinisissä tutkimuksissa todettuun vähäiseen verenpaineen laskuun (ks. kohta 5.1). Lasku voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on erittäin korkea veren glukoosipitoisuus.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joille dapagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen lasku saattaa olla riski, kuten verenpainelääkitystä käyttävillä potilailla, joilla on ollut hypotensiota, tai iäkkäillä potilailla.

Jos potilaalla on lisäksi muita sairaustiloja, jotka saattavat johtaa nestehukkaan (esim. mahasuolikanavan sairaus), suositellaan nestetasapainon huolellista seurantaa (esim. lääkärintarkastus, verenpainemittaukset, laboratoriotutkimukset mukaan lukien hematokriitti ja elektrolyyttitasapaino). Jos potilaalle kehittyy nestehukka, suositellaan dapagliflotsiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä, kunnes nestehukka on korjaantunut (ks. kohta 4.8).

Diabeettinen ketoasidoosi

Harvinaisia diabeettisen ketoasidoosin tapauksia, myös henkeä uhkaavia ja kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu potilailla, joita on hoidettu natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjillä, dapagliflotsiini mukaan lukien. Useissa tapauksissa sairaustila ilmeni epätyypillisenä sikäli, että veren glukoosipitoisuudet olivat vain jonkin verran koholla, alle 14 mmol/l (250 mg/dl).

Diabeettisen ketoasidoosin riski täytyy ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, epänormaalin voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista väsymystä tai uneliaisuutta. Jos tällaisia oireita ilmenee, potilas on tutkittava ketoasidoosin varalta välittömästi veren glukoosipitoisuudesta riippumatta.

Dapagliflotsiinihoido on lopetettava välittömästi, jos potilaalla epäillään olevan tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi.

Hoito on keskeytettävä potilailta, jotka ovat sairaalahoidossa suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Näillä potilailla suositellaan ketonien seuranta. Ketonipitoisuus kannattaa mitata verestä eikä virtsasta. Dapagliflotsiinihoidon aloittaminen voidaan aloittaa uudelleen, kun ketonipitoisuus on normaali ja potilaan tila on jälleen vakaa.

Ennen dapagliflotsiinihoidon aloittamista on otettava huomioon potilaalla aiemmin ilmenneet ketoasidoosille mahdollisesti altistavat tekijät.

Diabeettisen ketoasidoosin suurentuneen riskin ryhmään saattavat kuulua potilaat, joiden toiminnallisten beetasolujen määrä on vähentynyt (kuten tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joiden C-peptidiarvot ovat pienet, tai potilaat, joilla on aikuisiällä alkava autoimmuunityyppinen diabetes (LADA) tai joilla on aiemmin ollut haimatulehdus), potilaat, joilla on rajoittuneeseen ravinnonsaantiin tai vaikeaan nestehukkaan johtava tila, potilaat, joiden insuliiniannosta on pienennetty, ja potilaat, joiden insuliinin tarve on suurentunut akuutin sairauden, leikkauksen tai alkoholin väärinkäytön vuoksi. SGLT2:n estäjiä on käytettävä varoen näille potilaille.

Hoitoa SGLT2:n estäjällä ei suositella aloitettavan uudelleen, jos potilaalla on aiemmin ollut diabeettinen ketoasidoosi SGLT:n estäjän käytön aikana, ellei diabeettiselle ketoasidoosille löytenyt muuta selkeää selittävää syytä, joka on korjautunut.

Tyypin 1 diabetesta sairastavilla tutkittavilla tehdyissä dapagliflotsiinitutkimuksissa diabeettista ketoasidoosia ilmoitettiin esiintymistiheydellä yleinen. Dapagliflotsiinia ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon.

Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni)

Markkinoilletulon jälkeisistä välilihan nekrotisoivan faskiitin (tunnetaan myös nimellä Fournier'n gangreeni) tapauksista on ilmoitettu nais- ja miespotilailla, jotka käyttävät SGLT2:n estäjiä (ks. kohta 4.8). Tämä on harvinainen mutta vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen tapahtuma, joka edellyttää kiireellistä leikkausta ja antibioottihoitoa.

Potilaita on kehoitettava kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä on kipua, aritusta, punoitusta tai turvotusta genitaal- tai perineaalialueella ja tähän liittyy kuumetta tai huonovointisuutta. Huomatkaa, että nekrotisoivaa faskiittia voi edeltää urogenitaal-infektio tai perineaaliabsessi. Jos Fournier'n gangreenia epäillään, dapagliflotsiinin käyttö on keskeytettävä ja hoito (mukaan lukien antibioottihoito ja puhdistusleikkaus) on aloitettava viipymättä.

Virtsatieinfektiot

Glukoosin erittyminen virtsaan saattaa lisätä virtsatieinfektion riskiä. Siksi dapagliflotsiinihoidon väliaikaista keskeyttämistä on harkittava hoidettaessa pyelonefriittiä tai urosepsistä.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäillä potilailla voi olla suurempi nestehukan riski, ja heitä hoidetaan todennäköisemmin diureeteilla.

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. Iäkkäitä potilaita koskevat samat munuaisten toimintaan liittyvät suositukset kuin kaikkia muitakin potilaita (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Sydämen vajaatoiminta

Kokemusta dapagliflotsiinin käytöstä NYHA-luokan IV potilaille on vain vähän.

Infiltratiivinen kardiomyopatia

Infiltratiivista kardiomyopatiaa sairastavia potilaita ei ole tutkittu.

Krooninen munuaistauti

Dapagliflotsiinin käytöstä kroonisen munuaistaudin hoidossa ei-diabeetikoilla joilla ei ole albuminuriaa, ei ole kokemusta. Potilaat, joilla on albuminuriaa, saattavat hyötyä enemmän dapagliflotsiinihoidosta.

Alaraajojen amputaatiot

SGLT2:n estäjillä tehdyissä pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla on havaittu alaraaja-amputaatioiden (pääasiassa varvasamputaatioiden) määrän lisääntymistä. Ei tiedetä, onko kyseessä luokkavaikutus. On tärkeää antaa diabetespotilaille ohjeita rutiininomaisesta ennaltaehkäisevästä jalkojenhoidosta.

Virtsan laboratoriotutkimukset

Dapagliflotsiinin toimintamekanismin vuoksi potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen.

Apuaineet

Dapagliflozin Krka sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 insuliinannosta tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen annosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemiariskin pienentämiseksi yhdistelmähoidossa dapagliflotsiinin kanssa tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla (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 (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 tutkittavilla 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 systeemissä altistuksessa

(AUC) havaittiin rifampisiin 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 systeemisessä altistuksessa, mutta ei kliinisesti merkityksellistä vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana. Annoksen muuttamista ei suositella.

Dapagliflotsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Dapagliflotsiini saattaa lisätä litiumin erittymistä munuaisten kautta, ja veren litiumpitoisuudet saattavat pienentyä. Seerumin litiumpitoisuutta on seurattava useammin dapagliflotsiinihoidon aloittamisen ja annosmuutosten jälkeen. Potilas tulee ohjata litiumia määränneen lääkärin vastaanotolle seerumin litiumpitoisuuden seurantaan varten.

Terveillä tutkittavilla 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 20 mg:n kerta-annoksen ja simvastatiinin samanaikainen käyttö (CYP3A4-substraatti) suurensi simvastatiinin AUC-arvoa 19 % ja simvastatiinihapon AUC-arvoa 31 %. Suurentunutta simvastatiini- ja simvastatiinihappoaltistusta ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Häiriöt 1,5-anhydroglusitolin (1,5-AG) määrittämisessä

Glukoositasapainon seuranta 1,5-AG-määrittämisellä ei suositella, koska SGLT2:n estäjiä käyttäviltä potilailta 1,5-AG-määrittämisellä mitatut arvot eivät luotettavasti kuvaa glukoositasapainoa. Vaihtoehtoisten menetelmien käyttöä glukoositasapainon seurantaan suositellaan.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja dapagliflotsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu kehittyvään munuaiseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia ajanjaksolla, joka vastaa ihmisen toista ja kolmatta raskauskolmannesta (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi dapagliflotsiinin käyttöä ei suositella toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Dapagliflotsiinihoito on keskeytettävä raskauden havaitsemisen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö dapagliflotsiini ja/tai sen metaboliitit ihmisen 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 pidä 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

Dapagliflotsiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on varoitettava hypoglykemian riskistä, kun dapagliflotsiinia käytetään samanaikaisesti sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tyypin 2 diabetes

Tyypin 2 diabetesta koskevista kliinisissä tutkimuksissa yli 15 000:ta potilasta on hoidettu dapagliflotsiinilla.

Ensisijainen turvallisuutta ja siedettävyyttä koskeva arviointi tehtiin ennalta määritellyssä 13 lyhyen (enintään 24 viikkoa kestäneen) lumekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä. Tutkimuksissa 2 360 tutkittavaa oli saanut dapagliflotsiinia annoksella 10 mg ja 2 295 tutkittavaa lumelääkettä.

Dapagliflotsiinilla tehdyssä sydän- ja verisuonituloksia koskevassa tutkimuksessa tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla (DECLARE-tutkimus, ks. kohta 5.1) 8 574 potilasta sai dapagliflotsiinia 10 mg:n annoksella ja 8 569 potilasta sai lumelääkettä. Altistuksen keston mediaani oli 48 kuukautta. Tutkimuksessa dapagliflotsiinialtistus oli yhteensä 30 623 potilasvuotta.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmän ilmoitetun haittavaikutuksen olivat genitaalinfektiot.

Sydämen vajaatoiminta

Dapagliflotsiinilla tehdyssä sydän- ja verisuonituloksia koskevassa tutkimuksessa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla vajaatoimintaan liittyi pienentynyt ejektiofraktio (DAPA-HF-tutkimus), 2 368 potilasta sai dapagliflotsiinia 10 mg:n annoksella ja 2 368 potilasta sai lumelääkettä. Altistuksen keston mediaani oli 18 kuukautta. Potilaspopulaatiossa oli mukana tyypin 2 diabetesta sairastavia potilaita, potilaita, joilla ei ollut diabetesta, ja potilaita, joiden eGFR oli ≥ 30 ml/min/1,73 m². Dapagliflotsiinilla tehdyssä sydän- ja verisuonituloksia koskevassa tutkimuksessa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla vasemman kammion ejektiofraktio oli > 40 % (DELIVER-tutkimus), 3 126 potilasta sai dapagliflotsiinia 10 mg:n annoksella ja 3 127 potilasta sai lumelääkettä. Altistuksen keston mediaani oli 27 kk. Potilaspopulaatiossa oli mukana tyypin 2 diabetesta sairastavia potilaita, potilaita, joilla ei ollut diabetesta, ja potilaita, joiden eGFR oli ≥ 25 ml/min/1,73 m².

Dapagliflotsiinin kokonaisturvallisuusprofiili sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla vastasi dapagliflotsiinin tunnettua turvallisuusprofiilia.

Krooninen munuaistauti

Munuaisiin liittyviä hoitotuloksia koskevassa dapagliflotsiinitutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli krooninen munuaistauti (DAPA-CKD), 2 149 potilasta sai dapagliflotsiinia 10 mg:n annoksella ja 2 149 potilasta sai lumelääkettä. Altistuksen keston mediaani oli 27 kk. Potilaspopulaatiossa oli mukana tyypin 2 diabetesta sairastavia potilaita ja potilaita, joilla ei ollut diabetesta; potilaiden eGFR oli $\geq 25 - \leq 75$ ml/min/1,73 m² ja potilailla oli albuminuriaa (virtsan albumiinin ja kreatiniinin suhde [U-AlbKrea] $\geq 200 - \leq 5 000$ mg/g). Hoitoa jatkettiin, jos eGFR pieneni alle tason 25 ml/min/1,73 m².

Dapagliflotsiinin kokonaisturvallisuusprofiili kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla vastasi dapagliflotsiinin tunnettua turvallisuusprofiilia.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset on havaittu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen tehdyssä seurannassa. 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 ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1. Lume-kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa^a ja myyntiintulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä-luokitus	Hyvin yleinen	Yleinen*	Melko harvinainen**	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Infektiot</i>		Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaalinfektiot ^{*.b,c} Virtsatieinfektiot ^{*.b,d}	Sieni-infektio**		Välihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni) ^{b,i}
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hypoglykemia (kun käytettiin yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa) ^b		Nestehukka ^{b,e} Jano**	Diabeettinen ketoasidoosi (kun käytettiin tyypin 2 diabetesta sairastaville) ^{b,i,k}	
<i>Hermosto</i>		Huimaus			
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			Ummetus** Suun kuivuus**		
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		Ihottuma ^j			Angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Selkäkipu*			
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>		Dysuria Polyuria ^{*.f}	Nokturia**		Tubulointerstitiaalinen nefriitti
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Vulvovaginaalinen kutina** Sukupuolielinten kutina**		
<i>Tutkimukset</i>		Hematokriitin kohoaminen ^g Pienentynyt kreatiniinin munuaispuhdistuma hoidon alussa ^b Dyslipidemia ^h	Veren kreatiniinipitoisuuden kohoaminen hoidon alussa ^{**b} Veren ureapitoisuuden kohoaminen** Painon lasku**		

^a Taulukossa näkyvät tulokset viikolle 24 saakka (lyhyen aikavälin tulokset) glukoositasapainon palauttamisesta (glycaemic rescue) riippumatta.

^b Lisätietoja on vastaavassa alakohdassa.

^c Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaalinfektiot sisältävät esim. seuraavat ennalta määritellyt suositellut 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.

^d Virtsatieinfektio sisältää seuraavat suositellut termit, jotka on lueteltu ilmoitetun esiintymistiheyden mukaisessa järjestyksessä: virtsatieinfektio, virtsarakkotulehdus, *Escherichia coli* aiheuttama virtsatieinfektio, virtsa- ja sukupuolielinten infektio, pyelonefriitti, trigoniitti, virtsaputkitulehdus, munuaisinfektio ja eturauhastulehdus.

^e Nestehukka sisältää esim. seuraavat ennalta määritellyt suositellut termit: dehydraatio, hypovolemia, hypotensio.

- ^f Polyuria sisältää seuraavat suositellut termit: pollakisuria, polyuria, lisääntynyt virtsantuotanto.
- ^g Hematokriittiarvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 2,30 % 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja -0,33 % lumelääkeryhmässä. Yli 55 %:n hematokriittiarvoja raportoitiin 1,3 %:lla tutkittavista 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja 0,4 %:lla tutkittavista lumelääkeryhmässä.
- ^h Keskimääräiset prosentuaaliset muutokset lähtötilanteesta 10 mg dapagliflotsiinia saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin olivat: kokonaiskolesteroli 2,5 % (lumelääke: 0,0 %); HDL-kolesteroli 6,0 % (lumelääke: 2,7 %); LDL-kolesteroli 2,9 % (lumelääke: -1,0 %); triglyseridit -2,7 % (lumelääke: -0,7 %).
- ⁱ Ks. kohta 4.4.
- ^j Haittavaikutus havaittiin myyntiintulon jälkeisessä seurannassa. Ihottuma sisältää seuraavat suositellut termit, jotka on lueteltu kliinisisissä tutkimuksissa todetun esiintymistiheyden mukaisessa järjestyksessä: ihottuma, yleistynyt ihottuma, kutiava ihottuma, täpläinen ihottuma, täpläinen ja näppyläinen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, vesirakkulainen ihottuma ja punoittava ihottuma. Aktiivi- ja lumekontrolloiduissa kliinisisissä tutkimuksissa (dapagliflotsiini n = 5 936, verrokkiryhmät n = 3 403) ihottuman esiintymistiheys oli samanlainen dapagliflotsiini- (1,4 %) ja verrokkiryhmissä (1,4 %).
- ^k Raportoitiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla tehdyssä sydän- ja verisuonitulkoksia koskevassa tutkimuksessa (DECLARE). Esiintymistiheys perustuu vuosittaiseen määrään.
- * Raportoitiin ≥ 2 %:lla tutkittavista ja lumelääkeryhmään verrattuna ≥ 1 % useammin ja vähintään 3 tutkittavalla enemmän niiden tutkittavien ryhmässä, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia.
- ** Tutkija ilmoitti mahdollisesti tutkimushoitoon liittyvänä, todennäköisesti tutkimushoitoon liittyvänä tai tutkimushoitoon liittyvänä haittavaikutuksena, jota raportoitiin $\geq 0,2$ %:lla tutkittavista ja lumelääkkeeseen verrattuna $\geq 0,1$ % useammin ja vähintään 3 tutkittavalla enemmän niiden tutkittavien ryhmässä, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Vulvovaginiitti, balaniitti ja niihin liittyvät genitaali-infektiot

13 tutkimuksen yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä vulvovaginiittia, balaniittia ja niihin liittyviä genitaali-infektioita raportoitiin 5,5 %:lla dapagliflotsiiniin 10 mg:n annosta saaneista tutkittavista ja 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista tutkittavista. Useimmat infektiot olivat lieviä tai kohtalaisia, ja tutkittavat saivat hoitovasteen ensimmäiseen tavanomaiseen hoitoon. Infektiot johtivat harvoin dapagliflotsiinihoidon keskeyttämiseen. Nämä infektiot olivat yleisempiä naisilla (8,4 %:lla dapagliflotsiinia saaneista ja 1,2 %:lla lumelääkettä saaneista), ja aiemmin infektoita sairastaneilla infektion uusiutuminen oli todennäköisempää.

DECLARE-tutkimuksessa vakavia genitaali-infektiotapahtumia ilmeni pienellä määrällä potilaita, ja niitä ilmeni tasaisesti sekä dapagliflotsiini- että lumelääkeryhmässä: 2 potilaalla kummassakin.

DAPA-HF-tutkimuksessa vakavia genitaali-infektiotapahtumia ei raportoitu yhdelläkään potilaalla dapagliflotsiiniryhmässä, mutta niitä raportoitiin yhdellä potilaalla lumelääkeryhmässä. Genitaali-infektioiden vuoksi hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia ilmeni 7 potilaalla (0,3 %) dapagliflotsiiniryhmässä, mutta ei yhdelläkään potilaalla lumelääkeryhmässä.

DELIVER-tutkimuksessa yhdellä potilaalla (<0,1 %) kummassakin hoitoryhmässä raportoitiin vakavia genitaali-infektiotapahtumia. Genitaali-infektioiden vuoksi hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia ilmeni 3 potilaalla (0,1 %) dapagliflotsiiniryhmässä, mutta ei yhdelläkään potilaalla lumelääkeryhmässä.

DAPA-CKD-tutkimuksessa todettiin vakavia genitaali-infektiotapahtumia 3 potilaalla (0,1 %) dapagliflotsiiniryhmässä eikä yhdelläkään potilaalla lumelääkeryhmässä. Genitaali-infektioiden vuoksi hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia ilmeni 3 potilaalla (0,1 %) dapagliflotsiiniryhmässä, mutta ei yhdelläkään potilaalla lumelääkeryhmässä. Vakavia genitaali-infektiotapahtumia tai genitaali-infektioiden vuoksi hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia ei raportoitu yhdelläkään potilaalla, jolla ei ollut diabetesta.

Fimoosia / hankinnaista fimoosia on raportoitu esiintyvän samanaikaisesti sukupuolielinten infektioiden kanssa, ja joissakin tapauksissa tarvittiin ympärileikkaus.

Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni)

Fournier'n gangreenin tapauksia on ilmoitettu markkinoille-tulon jälkeen potilailla, jotka käyttävät SGLT2:n estäjiä, dapagliflotsiini mukaan lukien (ks. kohta 4.4).

DECLARE-tutkimuksessa, johon osallistui 17 160 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes, ja jossa altistuksen keston mediaani oli 48 kuukautta, raportoitiin yhteensä kuusi Fournier'n gangreenin tapaus, yksi dapagliflotsiiniryhmässä ja viisi lumelääkeryhmässä.

Hypoglykemia

Hypoglykemian esiintyvyys riippui diabetespotilailla tehdyissä tutkimuksissa käytetyn taustahoidon tyypistä.

Tutkimuksissa, joissa dapagliflotsiinia arvioitiin monoterapiana, metformiinin lisälääkkeenä tai sitagliptiinin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä), lievien hypoglykemia tapahtumien esiintymistiheys oli samanlainen (< 5 %) hoitoryhmien välillä, lumeryhmä mukaan lukien, kun hoitoa jatkettiin enintään 102 viikon ajan. 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). Tutkimuksessa, jossa dapagliflotsiinia annettiin glimepiridin lisänä, lieviä hypoglykemia tapahtumia raportoitiin 24 ja 48 viikon kohdalla esiintyneen useammin niillä potilailla, joita hoidettiin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella yhdistettynä glimepiridiin (6,0 %:lla 24 viikon kohdalla ja 7,9 %:lla 48 viikon kohdalla), kuin niillä potilailla, joita hoidettiin lumelääkkeellä yhdistettynä glimepiridiin (2,1 %:lla 24 viikon kohdalla ja 2,1 %:lla 48 viikon kohdalla).

Yhdistelmähoidossa merkittäviä hypoglykemia tapahtumia raportoitiin viikon 24 kohdalla 0,5 %:lla ja viikon 104 kohdalla 1,0 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia yhdistettynä insuliiniin. Vastaava luku lumelääkkeen ja insuliinin yhdistelmää saaneilla oli 0,5 % viikoilla 24 ja 104. Lieviä hypoglykemia tapahtumia raportoitiin viikon 24 kohdalla 40,3 %:lla ja viikon 104 kohdalla 53,1 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia yhdistettynä insuliiniin. Vastaavat luvut lumelääkkeen ja insuliinin yhdistelmää saaneilla olivat 34,0 % viikolla 24 ja 41,6 % viikolla 104.

Tutkimuksessa, jossa dapagliflotsiinia annettiin metformiinin ja sulfonyyliurean lisänä, merkittäviä hypoglykemia tapauksia ei raportoitu 24 tutkimusviikon aikana. Lieviä hypoglykemia tapauksia raportoitiin 12,8 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan, ja 3,7 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan.

DECLARE-tutkimuksessa merkittävien hypoglykemia tapahtumien riskin ei havaittu suurentuneen dapagliflotsiinihoitoa saaneilla lumelääkettä saaneisiin verrattuna. Merkittäviä hypoglykemia tapahtumia ilmoitettiin 58:lla dapagliflotsiinia saaneella potilaalla (0,7 %) ja 83:lla lumelääkettä saaneella potilaalla (1,0 %).

DAPA-HF-tutkimuksessa merkittäviä hypoglykemia tapahtumia raportoitiin 4 potilaalla (0,2 %) sekä dapagliflotsiini- että lumehoitoryhmässä.

DELIVER-tutkimuksessa merkittäviä hypoglykemia tapahtumia raportoitiin 6 potilaalla (0,2 %) dapagliflotsiiniryhmässä ja 7 potilaalla (0,2 %) lumehoitoryhmässä. Merkittäviä hypoglykemia tapahtumia havaittiin vain tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

DAPA-CKD-tutkimuksessa merkittäviä hypoglykemia tapahtumia raportoitiin 14 potilaalla (0,7 %) dapagliflotsiiniryhmässä ja 28 potilaalla (1,3 %) lumelääkeryhmässä, ja niitä havaittiin vain tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Nestehukka

13 tutkimuksen yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä nestehukkaan viittaavia haittavaikutuksia (mm. dehydraatio, hypovolemia tai hypotensio) raportoitiin 1,1 %:lla tutkittavista, joita hoidettiin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella ja 0,7 %: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).

DECLARE-tutkimuksessa potilaita, joilla todettiin nestehukkaan viittaavia tapahtumia, oli saman verran eri hoitoryhmissä: 213 (2,5 %) dapagliflotsiiniryhmässä ja 207 (2,4 %) lumelääkeryhmässä. Vakavia haittatapahtumia raportoitiin 81:llä dapagliflotsiiniryhmän potilaista (0,9 %:lla) ja 70:llä lumelääkeryhmän potilaista (0,8 %:lla). Tapahtumia oli yleisesti saman verran eri hoitoryhmissä ikään, diureettien käyttöön, verenpaineeseen ja angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE-I) tai angiotensiinireseptorin salpaajien (ATR:n salpaajien) käyttöön perustuvissa alaryhmissä. Potilailla,

joiden eGFR oli lähtötilanteessa < 60 ml/min/1,73 m², todettiin 19 nestehukkaan viittaavaa vakavaa haittatapahtumaa dapagliflotsiiniryhmässä ja 13 tapahtumaa lumelääkeryhmässä.

DAPA-HF-tutkimuksessa niiden potilaiden määrä, joilla ilmeni nestehukkaan viittaavia tapahtumia, oli 170 (7,2 %) dapagliflotsiiniryhmässä ja 153 (6,5 %) lumelääkeryhmässä. Potilaita, joilla ilmeni vakavia tapahtumia, joiden oireet viittasivat nestehukkaan, oli dapagliflotsiiniryhmässä vähemmän (23 [1,0 %]) kuin lumelääkeryhmässä (38 [1,6 %]). Tulokset olivat samanlaisia riippumatta tutkittavien diabetesstatuksesta lähtötilanteesta ja lähtötilanteen eGFR-arvoista.

DELIVER-tutkimuksessa niiden potilaiden määrä, joilla ilmeni vakavia tapahtumia, joiden oireet viittasivat nestehukkaan, oli 35 (1,1 %) dapagliflotsiiniryhmässä ja 31 (1,0 %) lumelääkeryhmässä.

DAPA-CKD-tutkimuksessa niiden potilaiden määrä, joilla ilmeni nestehukkaan viittaavia tapahtumia, oli 120 (5,6 %) dapagliflotsiiniryhmässä ja 84 (3,9 %) lumelääkeryhmässä. Potilaita, joilla ilmeni vakavia tapahtumia, joiden oireet viittasivat nestehukkaan, oli dapagliflotsiiniryhmässä 16 (0,7 %) ja lumelääkeryhmässä 15 (0,7 %).

Diabeettinen ketoasidoosi tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla

DECLARE-tutkimuksessa, jossa altistuksen keston mediaani oli 48 kuukautta, diabeettista ketoasidoosia raportoitiin 27 potilaalla 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja 12 potilaalla lumelääkeryhmässä. Tapahtumat jakautuivat tasaisesti koko tutkimusjaksolle. 27:stä dapagliflotsiiniryhmän potilaasta, joilla esiintyi diabeettista ketoasidoosia, 22:ta hoidettiin tapahtumahetkellä samanaikaisesti insuliinilla. Diabeettisen ketoasidoosin taustalla olevat syyt olivat tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden populaatiossa odotusten mukaisia (ks. kohta 4.4.).

DAPA-HF-tutkimuksessa diabeettista ketoasidoosia raportoitiin kolmella tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla dapagliflotsiiniryhmässä, mutta ei yhdelläkään lumelääkeryhmässä.

DELIVER-tutkimuksessa diabeettista ketoasidoosia raportoitiin kahdella tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla dapagliflotsiiniryhmässä, mutta ei yhdelläkään lumelääkeryhmässä.

DAPA-CKD-tutkimuksessa diabeettista ketoasidoosia ei raportoitu yhdelläkään potilaalla dapagliflotsiiniryhmässä, mutta kahdella tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla lumelääkeryhmässä.

Virtsatieinfektiot

13 tutkimuksen yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä virtsatieinfektioita raportoitiin useammin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella hoidetuilla (4,7 %) kuin lumelääkettä saaneilla (3,5 %) (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.

DECLARE-tutkimuksessa vakavia virtsatieinfektioita ilmoitettiin harvemmin 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä (79, 0,9 %) verrattuna lumelääkeryhmään (109, 1,3 %).

DAPA-HF-tutkimuksessa ilmeni vakavina haittatapahtumina virtsatieinfektioita 14 potilaalla (0,6 %) dapagliflotsiiniryhmässä ja 17 potilaalla (0,7 %) lumelääkeryhmässä. Sekä dapagliflotsiini- että lumelääkeryhmässä 5 potilaalla (0,2 %) ilmeni virtsatieinfektioiden vuoksi hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia.

DELIVER-tutkimuksessa ilmeni vakavina haittatapahtumina virtsatieinfektioita 41 potilaalla (1,3 %) dapagliflotsiiniryhmässä ja 37 potilaalla (1,2 %) lumelääkeryhmässä. Dapagliflotsiiniryhmässä 13 potilaalla (0,4 %) ja lumelääkeryhmässä 9 potilaalla (0,3 %) ilmeni virtsatieinfektioiden vuoksi hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia.

DAPA-CKD-tutkimuksessa ilmeni vakavina haittatapahtumina virtsatieinfektioita 29 potilaalla (1,3 %) dapagliflotsiiniryhmässä ja 18 potilaalla (0,8 %) lumelääkeryhmässä. Dapagliflotsiiniryhmässä 8 potilaalla (0,4 %) ja lumelääkeryhmässä 3 potilaalla (0,1 %) ilmeni virtsatieinfektioiden vuoksi hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia. Niiden potilaiden määrä, joilla ei ollut diabetesta ja jotka ilmoittivat vakavia virtsatieinfektioita tapahtumia tai virtsatieinfektioiden vuoksi hoidon keskeyttämiseen

johtaneita haittatapahtumia, oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä (6 vakavaa haittatapahtumaa [0,9 %] dapagliflotsiiniryhmässä ja 4 vakavaa haittatapahtumaa [0,6 %] lumelääkeryhmässä; 1 hoidon keskeyttämiseen johtanut haittatapahtuma [0,1 %] dapagliflotsiiniryhmässä eikä yhtään tällaista tapahtumaa lumelääkeryhmässä).

Suurentuneet kreatiniiniarvot

Suurentuneisiin kreatiniiniarvoihin liittyvät haittavaikutukset koottiin ryhmäksi (esim. pienentynyt kreatiniinin munuaispuhdistuma, munuaisten vajaatoiminta, kohonneet kreatiniiniarvot veressä ja pienentynyt glomerulusten suodatusnopeus). 13 tutkimuksen yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä tähän ryhmään kuuluvia haittavaikutuksia ilmoitettiin 3,2 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia, ja 1,8 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali tai joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (lähtötilanteen eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²), tähän ryhmään kuuluvia haittavaikutuksia ilmoitettiin 1,3 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia, ja 0,8 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Nämä haittavaikutukset olivat yleisempiä potilailla, joiden lähtötilanteen eGFR on ≥ 30 ja < 60 ml/min/1,73 m² (10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä 18,5 % ja lumelääkeryhmässä 9,3 %).

Munuaisiin liittyneitä haittavaikutuksia saaneiden potilaiden tarkempi arviointi osoitti, että useimmilla seerumin kreatiniiniarvot olivat muuttuneet ≤ 44 mikromoolia/l ($\leq 0,5$ mg/dl) lähtötilanteesta. Kreatiniiniarvojen suureneminen oli yleensä tilapäistä jatkuvan hoidon aikana tai palautuvaa hoidon lopettamisen jälkeen.

DECLARE-tutkimuksessa, johon osallistui myös iäkkäitä potilaita ja potilaita, joilla oli munuaisten vajaatoiminta (eGFR alle 60 ml/min/1,73 m²), eGFR pieneni ajan myötä molemmissa hoitoryhmissä. 1 vuoden kohdalla keskimääräinen eGFR oli dapagliflotsiiniryhmässä hieman pienempi ja 4 vuoden kohdalla hieman suurempi verrattuna lumelääkeryhmään.

DAPA-HF- ja DELIVER-tutkimuksissa eGFR pieneni ajan myötä sekä dapagliflotsiiniryhmässä että lumelääkeryhmässä. DAPA-HF-tutkimuksessa eGFR pieneni aluksi keskimäärin 4,3 ml/min/1,73 m² dapagliflotsiiniryhmässä ja 1,1 ml/min/1,73 m² lumelääkeryhmässä. 20 kuukauden kohdalla eGFR oli muuttunut lähtötilanteesta saman verran hoitoryhmissä: -5,3 ml/min/1,73 m² dapagliflotsiiniryhmässä ja -4,5 ml/min/1,73 m² lumelääkeryhmässä. DELIVER-tutkimuksessa eGFR-arvo oli pienentynyt yhden kuukauden kohdalla keskimäärin 3,7 ml/min/1,73 m² dapagliflotsiiniryhmässä ja 0,4 ml/min/1,73 m² lumelääkeryhmässä. 24 kuukauden kohdalla eGFR oli muuttunut lähtötilanteesta saman verran hoitoryhmissä: -4,2 ml/min/1,73 m² dapagliflotsiiniryhmässä ja -3,2 ml/min/1,73 m² lumelääkeryhmässä.

DAPA-CKD-tutkimuksessa eGFR pieneni ajan myötä sekä dapagliflotsiiniryhmässä että lumelääkeryhmässä. Keskimääräinen eGFR pieneni aluksi (päivään 14 mennessä) niin, että muutos oli -4,0 ml/min/1,73 m² dapagliflotsiiniryhmässä ja -0,8 ml/min/1,73 m² lumelääkeryhmässä. 28 kuukauden kohdalla eGFR:n muutos lähtötilanteesta oli -7,4 ml/min/1,73 m² dapagliflotsiiniryhmässä ja -8,6 ml/min/1,73 m² lumelääkeryhmässä.

Pediatriset potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa vähintään 10-vuotiailla, tyypin 2 diabetesta sairastavilla lapsilla havaittu dapagliflotsiinin turvallisuusprofiili (ks. kohta 5.1) oli samankaltainen kuin aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Oireet

Dapagliflotsiini ei osoitettu aiheuttavan minkäänlaista toksisuutta terveillä tutkittavilla suun kautta otettuina, enintään 500 mg:n kerta-annoksina (50-kertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden). Näillä tutkittavilla havaittiin glukoosia virtsassa annoksen suuruuteen suhteessa olevan ajan (vähintään 5 päivän ajan 500 mg:n annoksella) ilman nestehukkaa, hypotensiota tai elektrolyyttihäiriötä tai kliinisesti merkittävää vaikutusta QTc-aikaan. Hypoglykemian esiintyvyys oli samankaltaista kuin lumeryhmässä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa terveille tutkittaville ja tyyppin 2 diabetesta sairastaville tutkittaville annettiin kerran päivässä 2 viikon ajan enintään 100 mg:n 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.

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, natrium-glukoosi-kuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjät, ATC-koodi: A10BK01

Vaikutusmekanismi

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

Dapagliflotsiini estää SGLT2:ta, mikä vähentää glukoosin takaisinimeytymistä glomerulussuodoksesta proksimaaliseen munuaistiehyeen ja samanaikaisesti vähentää natriumin takaisinimeytymistä, mikä johtaa glukoosin erittymiseen virtsaan ja osmoottiseen diureesiin. Siten dapagliflotsiini lisää natriumin kulkeutumista distaaliseen tiehyeen, mikä lisää tubuloglomerulaarista palautetta ja pienentää intraglomerulaarista painetta. Tämä yhdessä osmoottisen diureesin kanssa johtaa tilavuusylikuormituksen vähenemiseen, alentaa verenpainetta ja pienentää sydämen esikuormitusta ja jälkikuormitusta, millä saattaa olla hyödyllisiä vaikutuksia sydämen remodellaatioon ja diastoliseen toimintaan ja mikä saattaa ylläpitää munuaisten toimintaa. DAPA-HF-, DELIVER- ja DAPA-CKD-tutkimuksissa osoitettiin, että dapagliflotsiinin sydämeen ja munuaisiin liittyvät hyödyt eivät perustu pelkästään verensokeria alentavaan vaikutukseen eivätkä rajoitu diabetespotilaisiin. Muita vaikutuksia ovat hematokriitin suureneminen ja painon lasku.

Dapagliflotsiini parantaa sekä plasman paastoglukoosiarvoa että aterian jälkeistä glukoosiarvoa 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. Siksi tutkittavilla, joilla veren glukoosipitoisuus on normaali, dapagliflotsiinin taipumus aiheuttaa hypoglykemiaa on pieni. Dapagliflotsiini ei heikennä normaalia hypoglykemian aiheuttamaa endogeenista glukoosin tuotantoa. Dapagliflotsiini toimii insuliinin erityksestä ja toiminnasta riippumatta. Beetasolujen toiminnan on havaittu parantuneen homeostaasimallimäärityksessä (HOMA beta cell) dapagliflotsiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Virtsaan erittyvän glukoosin määrän havaittiin lisääntyneen terveillä tutkittavilla ja tyyppin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla dapagliflotsiinin antamisen jälkeen. Tyyppin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla, jotka saivat dapagliflotsiinia 10 mg:n vuorokausiannoksella 12 viikon ajan, virtsaan erittyi noin 70 grammaa glukoosia vuorokaudessa (mikä vastaa 280 kcal:ia/vrk). Jatkovaa glukoosin erittymistä havaittiin tyyppin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla, joille annettiin 10 mg dapagliflotsiinia vuorokaudessa 2 vuoden ajan.

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Tyyppin 2 diabetes

Glukoositasapainon parantaminen ja sydämeen, verisuoniin ja munuaisiin liittyvän sairastuvuuden ja kuolleisuuden vähentäminen ovat olennaisia osia tyyppin 2 diabeteksen hoitoa.

Dapagliflotsiinin turvallisuutta ja glykeemistä tehoa tutkittiin neljässätoista kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 7 056 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa aikuista tutkittavaa. Näissä tutkimuksissa 4 737 henkilöä hoidettiin dapagliflotsiinilla. Hoitoaika oli 24 viikkoa kahdessaatoista tutkimuksessa, joista kahdeksassa oli 24–80 viikon pitkäaikainen jatkovaihe (tutkimuksen kokonaiskestoaikea enintään 104 viikkoa), yhdessä tutkimuksessa hoitoaika oli 28 viikkoa, ja yhden tutkimuksen kesto oli 52 viikkoa pidennettynä pitkäaikaisilla 52 ja 104 viikon pituisilla jatkovaiheilla (tutkimuksen kokonaiskestoaikea 208 viikkoa). Lähtötilanteessa keskimääräinen aika, jonka tutkittavat olivat sairastaneet diabetesta, oli 1,4–16,9 vuotta. Lievää munuaisten vajaatoimintaa havaittiin 50 %:lla ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa 11 %:lla tutkittavista. 51 % tutkittavista oli miehiä, 84 % oli valkoisia, 8 % oli aasialaisia, 4 % oli mustia ja 4 % muista etnisistä ryhmistä. Tutkittavista 81 %:lla painoindeksi (BMI) oli ≥ 27 . Lisäksi tehtiin kaksi 12 viikon pituista lumelääkekontrolloitua tutkimusta potilailla, joiden tyyppin 2 diabeteksen hoitotasapaino oli riittämätön ja joilla oli verenpainetauti. Sydän- ja verisuonituloksia koskevassa tutkimuksessa (DECLARE) arvioitiin dapagliflotsiinin vaikutusta sydän-, verisuoni- ja munuaistapahtumiin vertaamalla 10 mg:n dapagliflotsiiniannosta lumelääkkeeseen tyyppin 2 diabetesta sairastavalla 17 160 potilaalla, joilla joko oli tai ei ollut todettua sydän- ja verisuonisairautta.

Glukoositasapaino

Monoterapia

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (jossa oli jatkovaihe) arvioitiin dapagliflotsiimonoterapian turvallisuutta ja tehoa tutkittavilla, 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).

Tutkimuksen jatkovaiheessa HbA_{1c}-arvon laskut säilyivät viikkoon 102 asti: HbA_{1c}-arvon korjatut keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta olivat -0,61 % (dapagliflotsiini 10 mg) ja -0,17 % (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)	
Tutkittavat (%), 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)	

^a LOCF: Viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio (last observation carried forward) (ennen glukoositason korjaamista [glycaemic rescue] sitä edellyttäenillä tutkittavilla)

^b Kaikki satunnaistetut tutkittavat, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkevalmistetta lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana

^c Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

* p-arvo < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen

§ Tilastollista merkitsevyyttä ei ole arvioitu toissijaisten päätetapahumien peräkkäisen testimenetelmän takia

Yhdistelmähoito

Viisikymmentäkaksi viikkoa kestäneessä aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa (mukaan lukien 52 ja 104 viikon pituiset jatkovaiheet), jossa pyrittiin osoittamaan dapagliflotsiini vähintään samanveroiseksi kuin vertailulääke (non-inferiority), verrattiin dapagliflotsiinia metformiinin lisähoitona sulfonyyliureaan (glipitsidi) tutkittavilla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA_{1c} > 6,5 % ja ≤ 10 %). Tulokset osoittivat HbA_{1c}-arvon keskimääräisen pienemisen lähtötilanteesta viikolle 52 olevan samankaltainen verrattuna glipitsidiin, mikä osoittaa samanveroisuutta (non-inferiority) (taulukko 3). HbA_{1c}-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 104 oli -0,32 % dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja -0,14 % glipitsidia saaneiden ryhmässä. HbA_{1c}-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 208 oli -0,10 % dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja 0,20 % glipitsidia saaneiden ryhmässä. Dapagliflotsiinilla hoidetun ryhmän tutkittavista huomattavasti pienemmällä osuudella (3,5 % viikolla 52, 4,3 % viikolla 104 ja 5,0 % viikolla 208) ilmeni vähintään yksi hypoglykemia-epäily verrattuna glipitsidillä hoidettuun ryhmään (40,8 % viikolla 52, 47,0 % viikolla 104 ja 50,0 % viikolla 208). Niiden tutkittavien osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimuksessa viikkoon 104 asti, oli 56,2 % dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 50,0 % glipitsidillä hoidettujen ryhmässä, ja niiden tutkittavien osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimuksessa viikkoon 208 asti, oli 39,7 % dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 34,6 % glipitsidillä hoidettujen ryhmässä.

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

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

^b Satunnaistetut ja hoidetut tutkittavat, joilla lääkkeen teho oli mitattu lähtötilanteessa ja vähintään yhden kerran lähtötilanteen jälkeen

^c Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

^d Samanveroinen glipitsidin + metformiinin kanssa

* p-arvo < 0,0001

Dapagliflotsiini yhdistettynä metformiiniin, glimepiridiin, metformiiniin ja sulfonyyliureaan, sitagliptiiniin (metformiinin kanssa tai ilman sitä) tai insuliiniin johti tilastollisesti merkitsevään HbA_{1c}-arvon alenemiseen 24 viikon kohdalla verrattuna lumelääkettä saaneisiin tutkittaviin (p < 0,0001, taulukot 4, 5 ja 6).

Viikolla 24 havaitut HbA_{1c}-arvojen paranemiset säilyivät niissä yhdistelmähoitotutkimuksissa (glimepiridi ja insuliini), joissa seuranta-aika jatkui 48 viikkoon asti (glimepiridi) ja viikkoon 104 asti (insuliini). Kun dapagliflotsiinia annettiin sitagliptiinin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä), keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 48 oli 10 mg dapagliflotsiinia saaneilla -0,30 % ja lumelääkettä saaneilla 0,38 %. Tutkimuksessa, jossa dapagliflotsiinia annettiin yhdistettynä metformiinin HbA_{1c}-arvojen parantuminen säilyi viikolle 102 saakka (korjattu HbA_{1c}-arvon muutos lähtötilanteesta 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella -0,78 % ja lumelääkkeellä 0,02 %). Insuliinia (yhdessä suun kautta lisäksi annettujen glukoosipitoisuutta alentavien lääkkeiden kanssa tai ilman niitä) saaneilla HbA_{1c}-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 104 oli -0,71 % dapagliflotsiini-ryhmässä ja -0,06 % lumelääkeryhmässä. Viikoilla 48 ja 104 insuliiniannos oli pysynyt vakaana (keskimäärin 76 IU/vrk) lähtötilanteeseen nähden potilailla, joita hoidettiin 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä annos oli suurentunut lähtötilanteesta keskimäärin 10,5 IU/vrk viikolla 48 (keskimääräinen annos 84 IU/vrk) ja 18,3 IU/vrk viikolla 104 (keskimääräinen annos 92 IU/vrk). Niiden potilaiden osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimuksessa viikkoon 104, oli 72,4 % dapagliflotsiinia 10 mg saaneiden ryhmässä ja 54,8 % lumelääkettä saaneiden ryhmässä.

Taulukko 4. Tulokset 24 viikkoa kestäneistä (LOCFa) lumevertailututkimuksista, joissa dapagliflotsiini oli yhdistettynä metformiiniin tai sitagliptiiniin (metformiinin kanssa tai ilman sitä)

	Yhdistelmähoito			
	Metformiini ¹		DPP-4:n estäjä (sitagliptiini ²) ± metformiini ¹	
	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke
N^b	135	137	223	224
HbA_{1c} (%)				
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,92	8,11	7,90	7,97
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c	-0,54*		-0,48*	
(95 %:n luottamusväli)	(-0,74; -0,34)		(-0,62; -0,34)	

Tutkittavat (%), jotka saavuttivat seuraavat arvot:

HbA_{1c} < 7 %

Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen

40,6** 25,9*

Paino (kg)

Lähtötilanne

(keskiarvo) 86,28 87,74 91,02 89,23

Muutos

lähtötilanteesta^c -2,86 -0,89 -2,14 -0,26

Ero lumelääkkeeseen

verrattuna^c

(95 %:n luottamusväli) (-2,63; -1,31) (-1,97* -1,89* (-2,37; -1,40))

¹ Metformiini \geq 1 500 mg/vrk;

² Sitagliptiini 100 mg/vrk

^a LOCF: Viimeisimmästä havainnosta (ennen glukoositason korjaamista [glycaemic rescue] sitä edellyttäneillä tutkittavilla) laskettu arvio (last observation carried forward)

^b Kaikki satunnaistetut tutkittavat, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkevalmistetta lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana

^c Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

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

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

Taulukko 5. Tulokset 24 viikkoa kestäneestä lumevertailututkimuksesta, jossa tutkittiin dapagliflotsiinia yhdistettynä sulfonyyliureaan (glimepiridi) tai metformiiniin ja sulfonyyliureaan

Yhdistelmähoito

	Sulfonyyliurea (glimepiridi) ¹		Sulfonyyliurea + metformiini ²	
	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke
N^a	151	145	108	108
HbA_{1c} (%)^b				
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,07	8,15	8,08	8,24
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Ero lumelääkkeeseen ^c	-0,68*		-0,69*	
(95 %:n luottamusväli)	(-0,86; -0,51)		(-0,89; -0,49)	
Tutkittavat (%), jotka saavuttivat seuraavat arvot:				
HbA_{1c} < 7 % (LOCF)^d	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen				
Paino (kg) (LOCF)^d				
Lähtötilanne (keskiarvo)	80,56	80,94	88,57	90,07
Muutos lähtötilanteesta ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Ero lumelääkkeeseen ^c	-1,54*		-2,07*	
(95 %:n luottamusväli)	(-2,17; -0,92)		(-2,79; -1,35)	

¹ glimepiridi 4 mg/vrk

² metformiini (välittömästi vaikuttavat tai depotlääkemuodot) \geq 1 500 mg/vrk yhdistettynä sulfonyyliureaan suurimpaan siedettyyn annokseen, jonka täytyy olla vähintään puolet enimmäisannoksesta, vähintään 8 viikon ajan ennen tutkimukseen osallistumista.

^a Satunnaistetut lääkettä saaneet potilaat, joilta oli mitattu lääkkeen teho lähtötilanteessa ja ainakin kerran sen jälkeen.

^b Sarakkeet 1 ja 2: HbA_{1c} analysoitiin käyttämällä LOCF:ää (katso alaviite d); sarakkeet 3 ja 4: HbA_{1c} analysoitiin käyttämällä LRM:ää (katso alaviite e)

^c Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

^d LOCF: Viimeisimmästä havainnosta (ennen glukoositason korjaamista [glycaemic rescue] sitä edellyttäneillä tutkittavilla) laskettu arvio (last observation carried forward)

^c LRM: Toistettujen mittausten pitkittäisanalyysi (longitudinal repeated measures analysis)

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

Taulukko 6. 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 lääkevalmisteet ²	Lumelääke + insuliini ± suun kautta otettavat verensokeria alentavat lääkevalmisteet ²
N ^b	194	193
HbA_{1c} (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,58	8,46
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,90	-0,30
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c	-0,60*	
(95 %:n luottamusväli)	(-0,74; -0,45)	
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	94,63	94,21
Muutos lähtötilanteesta ^c	-1,67	0,02
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c	-1,68*	
(95 %:n luottamusväli)	(-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	-6,23*	
(95 %:n luottamusväli)	(-8,84; -3,63)	
Tutkittavat, joiden insuliinin vuorokausiannos on keskimäärin alentunut vähintään 10 % (%)	19,7**	11,0

^a LOCF: Viimeisestä havainnosta (ennen sitä päivää tai sinä päivänä, kun insuliiniannosta on ensimmäinen kerran nostettu, mikäli tarpeen) laskettu arvo (last observation carried forward)

^b Kaikki satunnaistetut tutkittavat, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkevalmistetta lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana

^c Pienimmän 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

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

² Tutkittavista 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.

Yhdistelmähoito metformiinin kanssa, kun potilaat eivät ole aiemmin saaneet lääkettä

Kahteen aktiivikontrolloituun 24 viikkoa kestäneeseen tutkimukseen osallistui 1 236 aiemmin hoitamaton potilasta, joilla oli tyyppi 2 diabetes, jonka hoitotasapaino ei ollut riittävä (HbA_{1c} ≥ 7,5 % ja ≤ 12 %). Tutkimuksissa arvioitiin yhdessä metformiinin kanssa annetun dapagliflotsiinin (5 mg tai 10 mg) tehoa ja turvallisuutta potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet lääkettä, verrattuna hoitoon yksittäisillä aineilla.

Hoito dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksen ja metformiinin (enintään 2 000 mg vuorokaudessa) yhdistelmällä paransi HbA_{1c}-arvoja selvästi verrattuna yksittäisiin aineisiin (taulukko 7) ja pienensi plasman paastoglukoosiarvoja (enemmän kuin yksittäiset aineet) ja painoa (enemmän kuin metformiini).

Taulukko 7. Tulokset viikolla 24 (LOCF^a) aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet lääkettä

Parametri	Dapagliflotsiini 10 mg + metformiini	Dapagliflotsiini 10 mg	Metformiini
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA_{1c} (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	9,10	9,03	9,03
Muutos lähtötilanteesta ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Ero dapagliflotsiiniin verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,53* (-0,74; -0,32)		
Ero metformiiniin verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,54* (-0,75; -0,33)	-0,01 (-0,22; 0,20)	

^a LOCF: viimeisestä havainnosta (ennen glukoositason korjaamista [glycaemic rescue] sitä edellyttäneillä potilailla) laskettu arvio.

^b Kaikki satunnaistetut potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkevalmistetta lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana.

^c Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon.

* p-arvo < 0,0001.

Yhdistelmähoito depotmuotoisen eksenatidin kanssa

28 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa dapagliflotsiinin ja depotmuotoisen eksenatidin (GLP-1-reseptoriagonisti) yhdistelmää verrattiin pelkkään dapagliflotsiiniin ja pelkkään depotmuotoiseen eksenatidiin pelkästään metformiinia saaneilla tutkittavilla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA_{1c} ≥ 8 % ja ≤ 12 %). HbA_{1c}-arvo pieneni kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteeseen verrattuna. Yhdistelmähoito dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella ja depotmuotoisella eksenatidilla pienensi HbA_{1c}-arvoa lähtötilanteesta enemmän kuin pelkkä dapagliflotsiini tai pelkkä depotmuotoinen eksenatidi (taulukko 8).

Taulukko 8. Tulokset 28 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa verrattiin dapagliflotsiinia ja depotmuotoista eksenatidia pelkkään dapagliflotsiiniin ja pelkkään depotmuotoiseen eksenatidiin yhdistelmänä metformiinin kanssa (intent to treat -potilaat)

Parametri	Dapagliflotsiini 10 mg kerran vuorokaudessa + depotmuotoinen eksenatidi 2 mg kerran viikossa	Dapagliflotsiini 10 mg kerran vuorokaudessa + lumelääke kerran viikossa	Depotmuotoinen eksenatidi 2 mg kerran viikossa + lumelääke kerran vuorokaudessa
N	228	230	227

HbA_{1c} (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	9,29	9,25	9,26
Muutos lähtötilanteesta ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötilanteesta yhdistelmän ja yksittäisen lääkevalmisteen välillä (95 %:n luottamusväli)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Tutkittavat (%), jotka saavuttivat alle 7 %:n HbA_{1c}- arvon			
	44,7	19,1	26,9
Paino (kg)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	92,13	90,87	89,12
Muutos lähtötilanteesta ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötilanteesta yhdistelmän ja yksittäisen lääkevalmisteen välillä (95 %:n luottamusväli)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

N = potilaiden määrä

^a Korjatut pienimmän neliösumman keskiarvot ja tutkimusryhmien ero(t) lähtötilanteessa todetuista arvoista tapahtuneen muutoksen suhteen viikolla 28 mallinnettiin käyttämällä toistettujen mittausten sekamallia. Malli sisälsi kiinteinä tekijöinä hoidon, alueen, lähtötilanteen HbA_{1c}-osituksen (< 9,0 % tai ≥ 9,0 %), viikon sekä hoidon ja viikon yhteisvaikutuksen. Kovariaattina oli lähtötilanteesta mitattu arvo.

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

Kaikki p-arvot ovat kerrannaisuuden suhteen korjattuja p-arvoja.

Analyysit eivät sisällä mittauksia, jotka on tehty hätälääkityksen käytön jälkeen tai tutkimuslääkkeen käytön ennenaikaisen lopettamisen jälkeen.

Plasman paastoglukoosi

Dapagliflotsiini 10 mg monoterapiana tai yhdistettynä joko metformiiniin, glimepiridiin, metformiiniin ja sulfonyyliureaan, sitagliptiiniin (metformiinin kanssa tai ilman sitä) tai insuliiniin laski plasman paastoglukoosiarvoa tilastollisesti merkitsevästi (-1,90 – -1,20 mmol/l [-34,2 – -21,7 mg/dl]) verrattuna lumelääkkeeseen (-0,33 – 0,21 mmol/l [-6,0 – 3,8 mg/dl]). Tämä vaikutus havaittiin hoitoviikolla 1, ja vaikutus säilyi niissä tutkimuksissa, joita jatkettiin viikolle 104.

Yhdistelmähoito dapagliflotsiin 10 mg:n annoksella ja depotmuotoisella eksenatidilla oli pienentänyt huomattavasti enemmän plasman paastoglukoosiarvoa viikolla 28: (-3,66 mmol/l [-65,8 mg/dl]) verrattuna pelkkään dapagliflotsiiniin (-2,73 mmol/l [-49,2 mg/dl]), p < 0,001, tai pelkkään eksenatidiin (-2,54 mmol/l [-45,8 mg/dl]), p < 0,001.

Tutkimuksessa, joka tehtiin nimenomaan diabetespotilailla, joiden eGFR oli ≥ 45 – < 60 ml/min/1,73 m², dapagliflotsiinihoito oli pienentänyt paastoglukoosiarvoa viikolla 24 (-1,19 mmol/l [-21,46 mg/dl]), verrattuna lumelääkkeeseen (-0,27 mmol/l [-4,87 mg/dl]) (p = 0,001).

Aterianjälkeinen glukoosi

Dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä glimepiridiin oli alentanut kaksi tuntia aterian jälkeen mitattua glukoosipitoisuutta tilastollisesti merkitsevästi viikon 24 kohdalla, ja tämä tulos säilyi viikkoon 48 saakka.

Dapagliflotsiini 10 mg sitagliptiinin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä) oli alentanut kaksi tuntia aterian jälkeen mitattua glukoosipitoisuutta viikon 24 kohdalla, ja tämä tulos säilyi viikkoon 48 saakka.

Yhdistelmähoito dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella ja depotmuotoisella eksenatidilla oli pienentänyt kaksi tuntia aterian jälkeen mitattua glukoosipitoisuutta viikon 28 kohdalla huomattavasti enemmän kuin kumpikaan lääkevalmiste yksinään.

Paino

Dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä joko metformiiniin, glimepiridiin, metformiiniin ja sulfonyyliureaan, sitagliptiinin (metformiinin kanssa tai ilman sitä) tai insuliiniin laski tutkittavien painoa tilastollisesti merkitsevästi viikkoon 24 mennessä ($p < 0,0001$, taulukot 4 ja 5). Nämä vaikutukset säilyivät pitkäaikaistutkimuksissa. Viikolla 48 ero lumelääkkeeseen verrattuna oli dapagliflotsiinia sitagliptiinin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä) saaneilla -2,22 kg. Viikolla 102 ero lumelääkkeeseen verrattuna oli dapagliflotsiinia metformiinin lisälääkkeenä saaneilla -2,14 kg ja insuliinin lisälääkkeenä saaneilla -2,88 kg.

Lääkevertailututkimuksessa, jossa pyrittiin osoittamaan dapagliflotsiini vähintään samanveroiseksi kuin vertailulääke (non-inferiority), glipitsidiin verrattuna dapagliflotsiini metformiinin lisälääkkeenä oli laskenut painoa tilastollisesti merkitsevästi -4,65 kg viikkoon 52 mennessä ($p < 0,0001$, taulukko 3) ja tämä vaikutus oli säilynyt viikolla 104 (-5,06 kg) ja viikolla 208 (-4,38 kg).

Dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksen ja depotmuotoisen eksenatidin yhdistelmän käyttö laski painoa huomattavasti enemmän kuin kumpikaan lääkevalmiste yksinään (taulukko 8).

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 vähentämättä rasvatonta kehon painoa (lean body mass) tai nestettä. Magneettikuvauksella tehty alatutkimus osoitti dapagliflotsiini + metformiini-yhdistelmähoiton vähentävän numeraalisesti viskeraalisen rasvakudoksen määrää verrattuna lumelääke + metformiini-yhdistelmähoitoon.

Verenpaine

13 lumevertailututkimuksen ennalta määritellyssä yhteisanalyysissä dapagliflotsiini annoksella 10 mg aiheutti -3,7 mmHg:n systolisen verenpaineen muutoksen lähtötilanteesta ja -1,8 mmHg:n diastolisen verenpaineen muutoksen viikkoon 24 mennessä. Vastaavat lukemat lumeryhmässä olivat -0,5 mmHg ja -0,5 mmHg. Samanlaista verenpaineen alenemista todettiin viikolle 104 asti.

Yhdistelmähoito dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella ja depotmuotoisella eksenatidilla oli laskenut systolista verenpainetta huomattavasti enemmän viikon 28 kohdalla (-4,3 mmHg) kuin pelkkä dapagliflotsiini (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) tai pelkkä depotmuotoinen eksenatidi (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

Kahdessa 12 viikon pituisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1 062 potilasta, joiden tyypin 2 diabeteksen hoitotasapaino oli riittämätön ja joilla oli verenpainetauti (siitä huolimatta, että he toisessa tutkimuksessa käyttivät jo tutkimuksen aloittaessaan pysyvänä lääkityksenä angiotensiinikonvertaasin estäjää (ACE:n estäjää) tai angiotensiinireseptorin salpaajaa (ATR-salpaajaa) ja toisessa tutkimuksessa angiotensiinikonvertaasin estäjää tai angiotensiinireseptorin salpaajaa sekä lisäksi yhtä verenpainelääkettä), potilaille annettiin dapagliflotsiinia 10 mg:n annoksella tai lumelääkettä. Viikon 12 kohdalla 10 mg:n dapagliflotsiiniannos yhdessä tavallisen diabeteshoidon kanssa oli parantanut HbA_{1c}-arvoja ja pienentänyt lumelääkkeen suhteen korjattua systolista verenpainetta toisessa tutkimuksessa keskimäärin 3,1 mmHg ja toisessa tutkimuksessa 4,3 mmHg.

Tutkimuksessa, joka tehtiin nimenomaan diabetespotilailla, joiden eGFR oli $\geq 45 - < 60$ ml/min/1,73 m², dapagliflotsiinihoito oli pienentänyt potilaan istuessa mitattua systolista verenpainetta viikon 24 kohdalla (-4,8 mmHg) verrattuna lumelääkkeeseen (-1,7 mmHg) (p < 0,05).

Glukoositasapaino potilailla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta CKD-luokka 3A (eGFR $\geq 45 - < 60$ ml/min/1,73 m²)

Dapagliflotsiinin tehoa arvioitiin tutkimuksessa, joka tehtiin nimenomaan diabetespotilailla, joiden eGFR oli $\geq 45 - < 60$ ml/min/1,73 m² ja joiden glukoositasapaino oli tavanomaisella hoidolla riittämätön. Dapagliflotsiinihoito pienensi HbA_{1c}-arvoja ja painoa lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 9).

Taulukko 9. Tulokset viikolla 24 lumevertailututkimuksessa, jossa tutkittiin dapagliflotsiinia diabetespotilailla, joiden eGFR oli $\geq 45 - < 60$ ml/min/1,73 m²

	Dapagliflotsiini ^a 10 mg	Lumelääke ^a
N ^b	159	161
HbA_{1c} (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,35	8,03
Muutos lähtötilanteesta ^b	-0,37	-0,03
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^b (95 %:n luottamusväli)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	92,51	88,30
Prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta ^c	-3,42	-2,02
Prosentuaalisen muutoksen ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformiini tai metformiinihydrokloridi olivat osa tavanomaista hoitoa 69,4 %:lla dapagliflotsiini-ryhmän potilaista ja 64,0 %:lla lumeryhmän potilaista.

^b Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

^c Johdettu pienimmän neliösumman keskiarvosta suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

* p < 0,001

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 viikkoon 24 mennessä 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).

Sydän-, verisuoni- ja munuaistulokset

Dapagliflotsiinin vaikutusta sydän- ja verisuonitapahtumiin arvioinut tutkimus (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events, DECLARE) oli kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu kliininen monikeskustutkimus, jossa verrattiin käytössä olevaan taustahoitoon lisätyn dapagliflotsiinin ja lumelääkkeen vaikutusta sydän- ja verisuonituloksiin. Kaikilla potilailla oli tyypin 2 diabetes ja joko vähintään kaksi muuta sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijää (ikä ≥ 55 vuotta miehillä tai ≥ 60 vuotta naisilla ja vähintään yksi seuraavista: dyslipidemia, kohonnut verenpaine tai tupakointi) tai todettu sydän- ja verisuonisairaus.

17 160 satunnaistetusta potilaasta 6 974:llä (40,6 %:lla) oli todettu sydän- ja verisuonisairaus ja 10 186:lla (59,4 %:lla) ei ollut todettua sydän- ja verisuonisairautta. 8 582 potilasta satunnaistettiin saamaan 10 mg dapagliflotsiinia ja 8 578 saamaan lumelääkettä, ja seurannan keston mediaani oli 4,2 vuotta.

Tutkimuspopulaation keski-ikä oli 63,9 vuotta, ja 37,4 % potilaista oli naisia. Yhteensä 22,4 %:lla oli ollut diabetes ≤ 5 vuotta, ja diabeteksen keskimääräinen kesto oli 11,9 vuotta. Keskimääräinen HbA1c oli 8,3 % ja keskimääräinen painoindeksi oli 32,1 kg/m².

Lähtötilanteessa 10,0 %:lla potilaista oli aiemmin todettu sydämen vajaatoiminta. Keskimääräinen eGFR oli 85,2 ml/min/1,73 m², potilaista 7,4 %:lla eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m², ja potilaista 30,3 %:lla oli mikroalbuminuria (U-AlbKrea $\geq 30 - \leq 300$ mg/g) tai makroalbuminuria (U-AlbKrea > 300 mg/g).

Suurin osa potilaista (98 %) käytti lähtötilanteessa vähintään yhtä diabeteslääkevalmistetta, kuten metformiinia (82 %), insuliinia (41 %) tai sulfonyyliureaa (43 %).

Ensisijaiset päätetapahtumat olivat aika sydän- ja verisuonikuoleman, sydäninfarktin ja iskeemisen aivohalvauksen muodostaman yhdistelmäpätetapahtuman (merkittävät sydänperäiset haittatapahtumat, MACE) ensimmäiseen tapahtumaan ja aika sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoitjakson ja sydän- ja verisuonikuoleman muodostaman yhdistelmäpätetapahtuman ensimmäiseen tapahtumaan. Toissijaiset päätetapahtumat olivat munuaisiin liittyvä yhdistelmäpätetapahtuma ja kaikista syistä johtuva kuolleisuus.

Merkittävät sydänperäiset haittatapahtumat

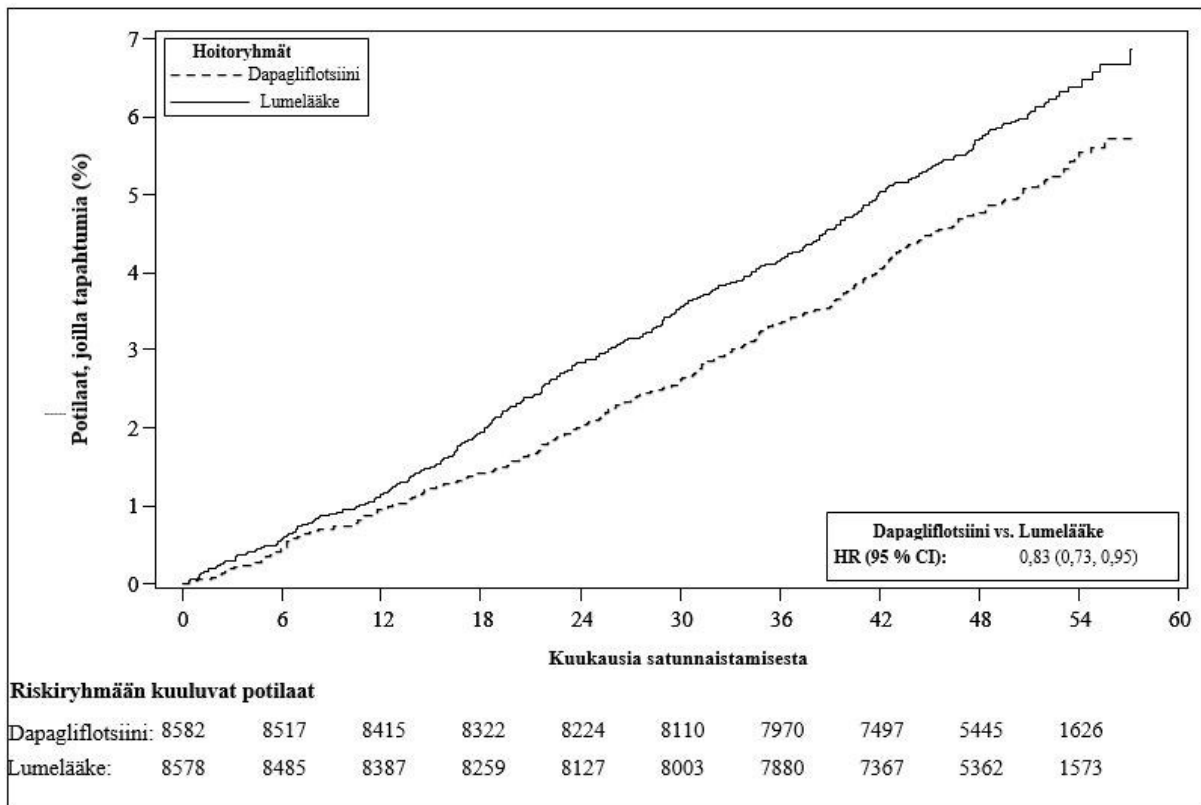
10 mg:n dapagliflotsiiniannos osoitettiin vähintään samanveroiseksi kuin lumelääke sydän- ja verisuonikuoleman, sydäninfarktin ja iskeemisen aivohalvauksen muodostaman yhdistelmäpätetapahtuman suhteen (yksitahoinen $p < 0,001$).

Sydämen vajaatoiminta tai sydän- ja verisuonikuolema

10 mg:n dapagliflotsiiniannoksen osoitettiin ehkäisevän sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoitjakson ja sydän- ja verisuonikuoleman yhdistelmäpätetapahtumaa paremmin kuin lumelääke (kuva 1). Ero hoitovaikutuksessa liittyi sydämen vajaatoiminnasta johtuviin sairaalahoitjaksoihin, eikä sydän- ja verisuonikuolemista ollut eroa (kuva 2).

Dapagliflotsiinihoidon hyöty lumelääkkeeseen verrattuna havaittiin riippumatta siitä, oliko potilailla todettu sydän- ja verisuonisairaus ja oliko potilailla lähtötilanteessa sydämen vajaatoiminta. Hyöty oli johdonmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, munuaisten toiminta (eGFR) ja maantieteellinen alue.

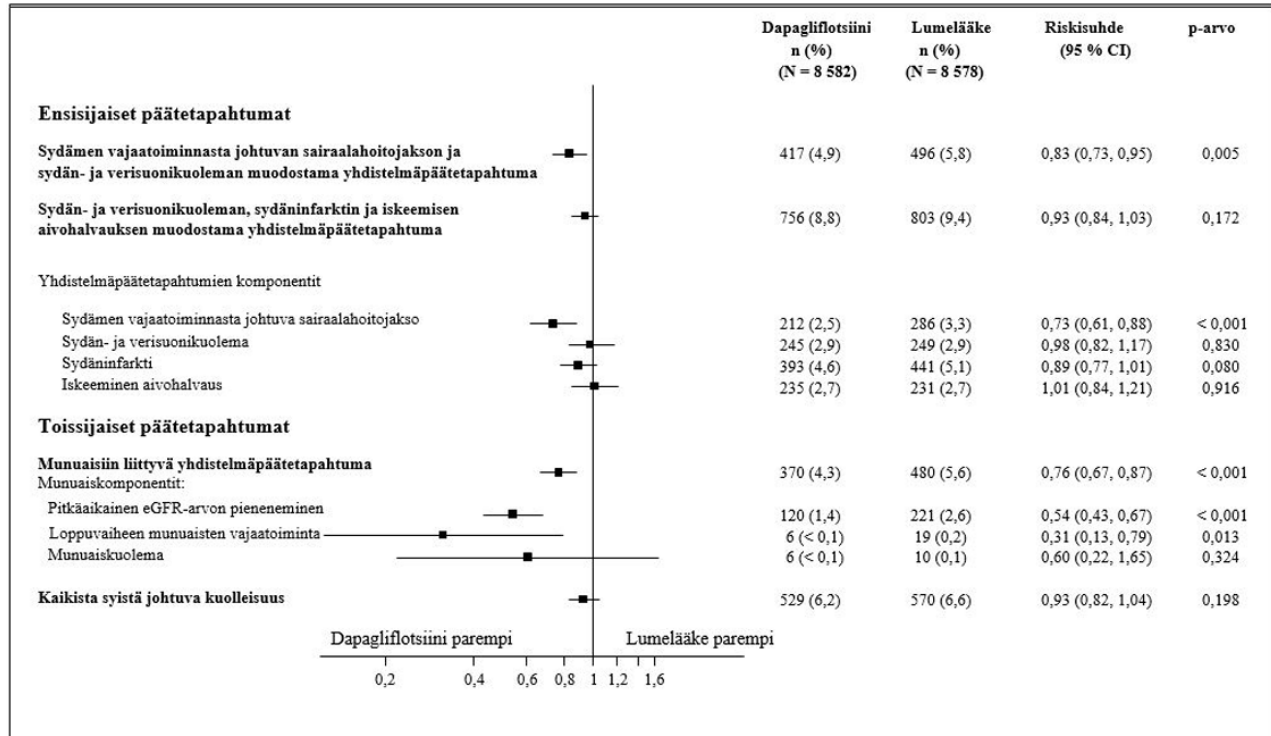
Kuva 1: Aika ensimmäiseen sydämen vajaatoiminnasta johtuvaan sairaalahoitojaksoon tai sydän- ja verisuonikuolemaan



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä on riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä jakson alussa.
 HR= riskisuhde CI = luottamusväli

Ensisijaisia ja toissijaisia päätemuuttujia koskevat tulokset on esitetty kuvassa 2. Dapagliflotsiinin paremmuutta lumelääkkeeseen nähden ei osoitettu MACE:n suhteen ($p = 0,172$). Munuaisia koskevaa yhdistelmäpäätetapahtumaa ja kaikista syistä johtuvaa kuolleisuutta ei näin ollen testattu osana tulokset vahvistavaa testaustoimenpidettä.

Kuva 2: Hoitovaikutukset ensisijaisen yhdistelmäpääte tapahtumien ja niiden komponenttien sekä toissijaisen pääte tapahtumien ja niiden komponenttien suhteen



Munuaisiin liittyvän yhdistelmäpääte tapahtuman määritelmä: pitkäaikainen vahvistettu eGFR-arvon ≥ 40 %:n pieneneminen arvoon eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ja/tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (≥ 90 päivää dialyysihoidoa tai munuaissairaus, pitkäaikainen vahvistettu eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) ja/tai munuais- tai sydän- ja verisuonikuolema. p-arvot ovat kaksitahoisia. Toissijaisten päätetapahtumien ja yksittäisten komponenttien osalta p -arvot ovat nimellisiä. Aika ensimmäiseen tapahtumaan analysoitiin käyttämällä Coxin suhteellisten riskitehtävien mallia. Yksittäisten komponenttien ensimmäisten tapahtumien lukumäärät ovat kunkin komponentin ensimmäisten tapahtumien todelliset lukumäärät, eikä niiden yhteenlaskettu summa vastaa yhdistelmäpääte tapahtuman tapahtumien lukumäärää. CI = luottamusväli.

Nefropatia

Dapagliflotsiini vähensi vahvistetun pitkäaikaisen eGFR-arvon pienenemisen, loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan ja munuais- tai sydän- ja verisuonikuoleman muodostaman yhdistelmäpääte tapahtuman tapahtumien ilmaantuvuutta. Ryhmien välinen ero liittyi munuaiskomponenttien (pitkäaikaisen eGFR-arvon pienenemisen, loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan ja munuaiskuoleman) tapahtumien vähenemiseen (kuva 2).

Dapagliflotsiinin ja lumelääkkeen välinen riskisuhde (HR) nefropatian (pitkäaikainen eGFR:n pieneneminen, loppuvaiheen munuaissairaus ja munuaiskuolema) ilmenemiseen kuluneen ajan suhteen oli 0,53 (95 %:n luottamusväli 0,43, 0,66).

Lisäksi dapagliflotsiini pienensi pitkäkestoisen albuminurian ilmaantuvuutta (HR 0,79 [95 %:n luottamusväli 0,72, 0,87]) ja johti makroalbuminurian suurempaan regressioon (HR 1,82 [95 %:n luottamusväli 1,51, 2,20]) verrattuna lumelääkkeeseen.

Sydämen vajaatoiminta

DAPA-HF-tutkimus: Sydämen vajaatoiminta, johon liittyi pienentynyt ejektiofraktio (LVEF ≤ 40 %)

DAPA-HF-tutkimus (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure) oli kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, joka tehtiin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (NYHA [New York Heart Association] -toimintakykyluokat II–IV), joilla vajaatoimintaan liittyi pienentynyt ejektiofraktio (vasemman kammion ejektiofraktio [LVEF] ≤ 40 %). Tutkimuksessa selvitettiin tavanomaisen taustahoidon lisänä käytetyn dapagliflotsiinin vaikutuksia sydän- ja verisuonikuoleman sekä sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantuvuuteen lumelääkkeeseen verrattuna.

4 744 potilaasta 2 373 satunnaistettiin saamaan dapagliflotsiinia 10 mg:n annoksella ja 2 371 lumelääkettä. Seurannan keston mediaani oli 18 kuukautta. Tutkimuspopulaation keskimääräinen ikä oli 66 vuotta, ja 77 % potilaista oli miehiä.

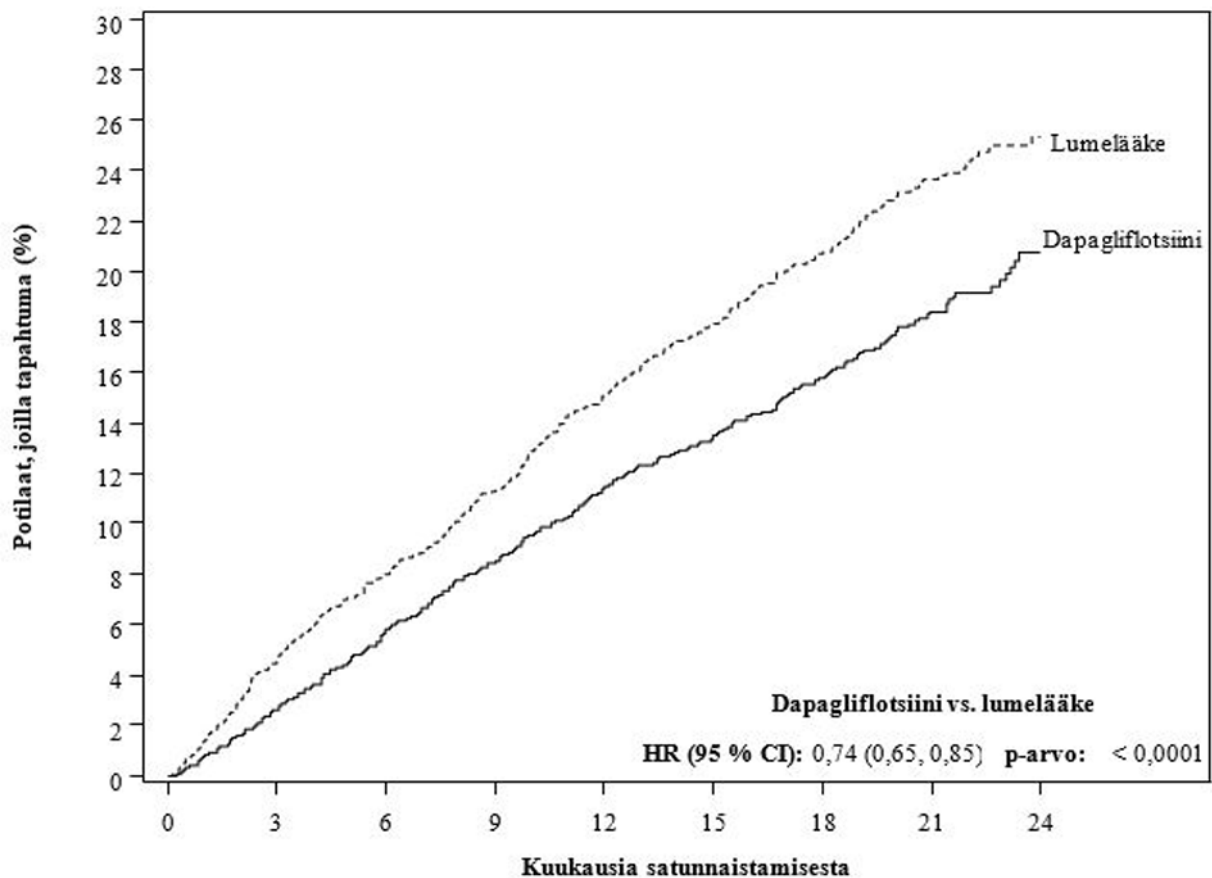
Lähtötilanteessa 67,5 % potilaista kuului NYHA-luokkaan II, 31,6 % luokkaan III ja 0,9 % luokkaan IV, LVEF:n mediaani oli 32 %, 56 %:lla potilaista sydämen vajaatoiminta oli iskeeminen, 36 %:lla ei-iskeeminen ja 8 %:lla etiologia oli tuntematon. Kummassakin hoitoryhmässä 42 %:lla potilaista oli aiemmin todettu tyypin 2 diabetes, ja lisäksi 3 % kummankin ryhmän potilaista luokiteltiin tyypin 2 diabetesta sairastaviksi potilaiksi sillä perusteella, että HbA_{1c} oli $\geq 6,5$ % sekä tutkimuksen sisäänottovaiheessa, että satunnaistamishetkellä. Potilaat saivat tavanomaista hoitoa; 94 % potilaista sai angiotensiinikonvertaasin estäjää (ACE:n estäjää), angiotensiinireseptorin salpaajaa (ATR-salpaajaa) tai angiotensiinireseptorin salpaajan ja neprilysiinin estäjän yhdistelmää (ARNI, 11 %), 96 % sai beetasalpaajaa, 71 % sai mineralokortikoidireseptorin salpaajaa (MRA), 93 % sai diureettia ja 26 %:lla potilaista oli implantoitu laite (jossa oli defibrillointitoiminto).

Tutkimukseen otettiin potilaita, joiden eGFR oli ≥ 30 ml/min/1,73 m² tutkimuksen sisäänottovaiheessa. Keskimääräinen eGFR oli 66 ml/min/1,73 m², 41 %:lla potilaista eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m² ja 15 %:lla eGFR oli < 45 ml/min/1,73 m².

Sydän- ja verisuonikuolemat ja sydämen vajaatoiminnan paheneminen

Dapagliflotsiini ennaltaehkäisi lumelääkettä paremmin primaarista yhdistelmäpäätetapahtumaa, jonka muodostivat sydän- ja verisuonikuolema, sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoitajakso ja sydämen vajaatoiminnasta johtuva kiireellinen vastaanottokäynti (HR 0,74 [95 %:n luottamusväli 0,65, 0,85], $p < 0,0001$). Vaikutus havaittiin varhain ja se säilyi koko tutkimuksen ajan (kuva 3).

Kuva 3: Aika ensimmäiseen yhdistelmäpäätetapahtumaan, jonka muodostivat sydän- ja verisuonikuolema, sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoitajakso ja sydämen vajaatoiminnasta johtuva kiireellinen vastaanottokäynti



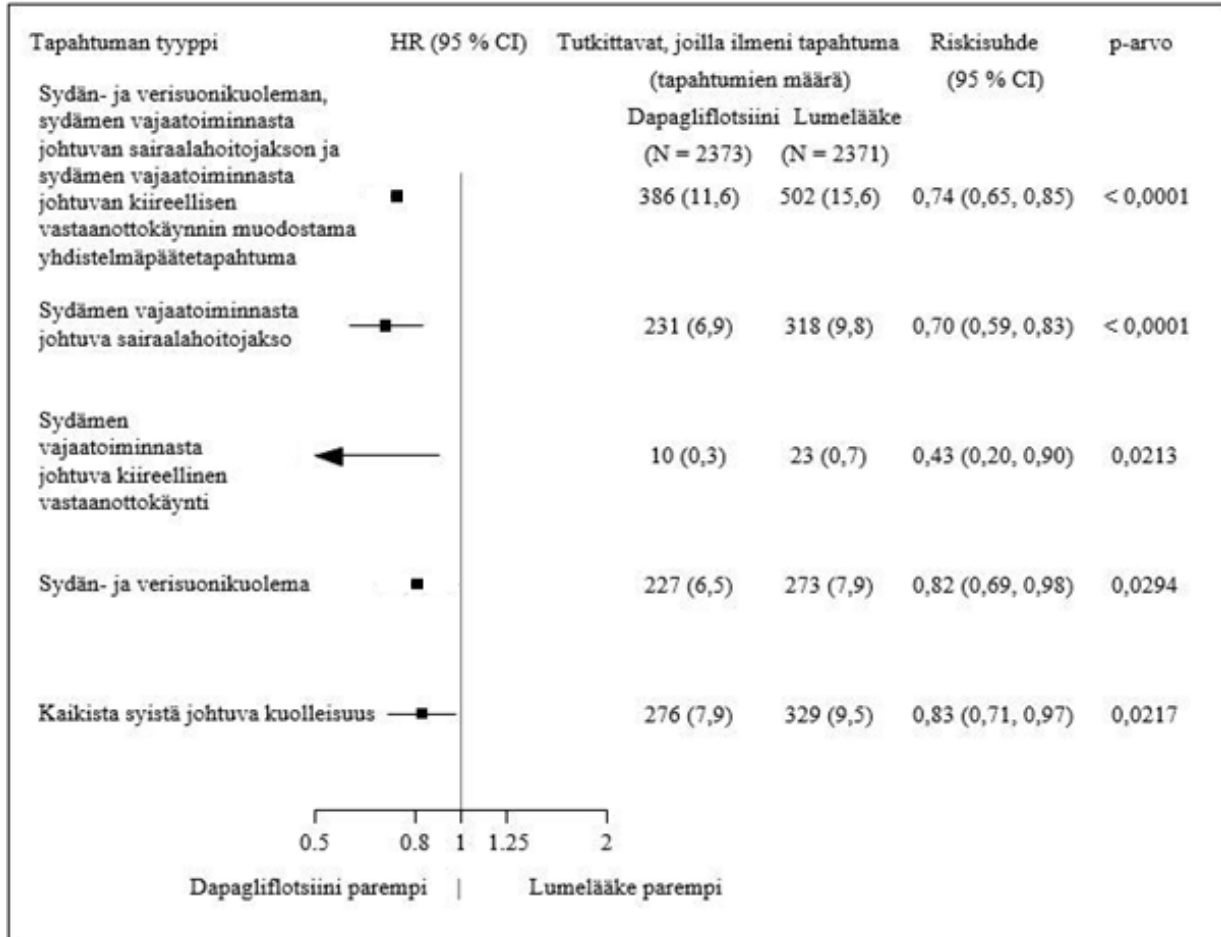
Riskiryhmään kuuluvat potilaat

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

Sydämen vajaatoiminnasta johtuva kiireellinen vastaanottokäynti määriteltiin lääkärin esimerkiksi päivystyksyksikössä tekemäksi kiireelliseksi, ennalta suunnittelemattomaksi arvioinniksi, jonka perusteella sydämen vajaatoiminnan pahenemisen katsottiin edellyttävän hoitoa (muuta kuin vain suun kautta otettavien diureettien annoksen suurentamista). Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä on riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä jakson alussa.

Ensisijaisen yhdistelmäpäätetapahtuman kaikki kolme komponenttia olivat erikseen osallisina hoitovaikutuksessa (kuva 4). Sydämen vajaatoiminnasta johtuvia kiireellisiä vastaanottokäyntejä oli vain vähän.

Kuva 4: Hoitovaikutukset ensisijaisen yhdistelmäpäätetapahtuman, sen komponenttien ja kaikista syistä johtuvan kuolleisuuden suhteen



Sydämen vajaatoiminnasta johtuva kiireellinen vastaanottokäynti määriteltiin lääkärin esimerkiksi päivystyksyksikössä tekemäksi kiireelliseksi, ennalta suunnittelemattomaksi arvioinniksi, jonka perusteella sydämen vajaatoiminnan pahenemisen katsottiin edellyttävän hoitoa (muuta kuin vain suun kautta otettavien diureettien annoksen suurentamista).

Yksittäisten komponenttien ensimmäisten tapahtumien lukumäärät ovat kunkin komponentin ensimmäisten tapahtumien todelliset lukumäärät, eikä niiden yhteenlaskettu summa vastaa yhdistelmäpäätetapahtuman tapahtumien lukumäärää. Tapahtumien määrät on ilmoitettu niiden tutkittavien määränä, joilla ilmeni tapahtuma, seurannassa 100:aa potilasvuotta kohti.

Yksittäisten komponenttien ja kaikista syistä johtuvan kuolleisuuden osalta p-arvot ovat nimellisiä.

Dapagliflotsiini pienensi myös sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoitojaksojen (ensimmäisten ja uusintahoitojaksojen) ja sydän- ja verisuonikuoleman tapahtumien kokonaismäärää; dapagliflotsiiniryhmässä ilmeni 567 tapahtumaa ja lumelääkeryhmässä 742 tapahtumaa (esiintymistiheyksien suhde 0,75 [95 %:n luottamusväli 0,65, 0,88]; $p = 0,0002$).

Dapagliflotsiinihoidon hyöty havaittiin sekä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla oli tyypin 2 diabetes, että sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei ollut diabetesta. Dapagliflotsiini vähensi ensisijaista yhdistelmäpäätetapahtumaa, sydän- ja verisuonikuoleman tai sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantuvuutta, riskisuhteella 0,75 (95 %:n luottamusväli 0,63, 0,90) diabetespotilailla ja 0,73 (95 %:n luottamusväli 0,60, 0,88) potilailla, joilla ei ollut diabetesta.

Dapagliflotsiinihoidon hyöty ensisijaisen päätetapahtuman suhteen lumelääkkeeseen verrattuna oli johdonmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, mukaan lukien samanaikainen sydämen vajaatoiminnan lääkehoito, munuaisten toiminta (eGFR), ikä, sukupuoli ja maantieteellinen alue.

Potilaiden ilmoittamat hoitotulokset – sydämen vajaatoiminnan oireet

Dapagliflotsiinihoidon vaikutukset sydämen vajaatoiminnan oireisiin arvioitiin KCCQ-mittarin kokonaispistemäärällä (Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ-TSS), jolla määritetään kvantitatiivisesti sydämen vajaatoiminnan oireiden, kuten väsymyksen, perifeerisen turvotuksen, hengenahdistuksen ja ortopnean, esiintymistiheys ja vaikeusaste. Pistemäärä arvioidaan asteikolla 0–100, niin että suurempi pistemäärä tarkoittaa parempaa terveydentilaa.

Lumelääkkeeseen verrattuna dapagliflotsiinihoito johti sydämen vajaatoiminnan oireisiin liittyvään tilastollisesti merkitsevään ja kliinisesti merkitykselliseen hyötyyn mitattuna KCCQ-kokonaispistemäärän muutoksena lähtötilanteesta kuukauden 8 kohdalla (voittosuhte 1,18 [95 %:n luottamusväli 1,11, 1,26]; $p < 0,0001$). Tuloksiin vaikuttivat sekä oireiden esiintymistiheys että oiretaakka. Hyöty havaittiin sekä sydämen vajaatoiminnan oireiden lievittymisessä että sydämen vajaatoiminnan oireiden pahenemisen ennaltaehkäisyssä.

Vasteanalyysissä niiden potilaiden osuus, joilla todettiin 8 kuukauden kohdalla lähtötilanteeseen nähden KCCQ-kokonaispistemäärän kliinisesti merkityksellinen, vähintään 5 pisteeksi määritelty paraneminen oli suurempi dapagliflotsiinihoitoryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni kliinisesti merkityksellinen, vähintään 5 pisteeksi määritelty huononeminen oli pienempi dapagliflotsiinihoitoryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Dapagliflotsiinin käytön yhteydessä havaitut hyödyt säilyivät, kun käytettiin konservatiivisempia raja-arvoja kliinisesti merkityksellisemmälle muutokselle (taulukko 10).

Taulukko 10. Niiden potilaiden määrät ja prosentuaaliset osuudet, joilla todettiin KCCQ-kokonaispistemäärän kliinisesti merkityksellinen paraneminen tai huononeminen 8 kuukauden kohdalla

Muutos lähtötilanteesta 8 kuukauden kohdalla:	Dapagliflotsiini 10 mg n ^a = 2 086	Lumelääke n ^a = 2 062	Kerroin- suhde ^c (95 %:n luottamus- väli)	p-arvo ^f
	n (%), parantunut ^b	n (%), parantunut ^b		
Paraneminen				
≥ 5 pistettä	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 pistettä	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 pistettä	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Huononeminen				
	n (%), huonontunut ^d	n (%), huonontunut ^d	Kerroin- suhde ^e (95 %:n luottamusväli)	p-arvo ^f
≥ 5 pistettä	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	< 0,0001
≥ 10 pistettä	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001

^a Niiden potilaiden määrä, joilla todettiin KCCQ-kokonaispistemäärä tai jotka kuolivat ennen 8 kuukauden ajankohtaa.

- ^b Niiden potilaiden määrä, joilla havaittiin vähintään 5, 10 tai 15 pisteen paraneminen lähtötilanteesta. Potilaat, jotka kuolivat ennen mainittua ajankohtaa, laskettiin potilaiksi, joilla pistemäärä ei ollut parantunut.
- ^c Paranemisen kohdalla kerroinsuhde > 1 suosii dapaglifloksiiniin 10 mg:n vahvuutta.
- ^d Niiden potilaiden määrä, joilla havaittiin vähintään 5 tai 10 pisteen huononeminen lähtötilanteesta. Potilaat, jotka kuolivat ennen mainittua ajankohtaa, laskettiin potilaiksi, joilla pistemäärä oli huonontunut.
- ^e Huononemisen kohdalla kerroinsuhde < 1 suosii dapaglifloksiiniin 10 mg:n vahvuutta.
- ^f p-arvot ovat nimellisiä.

Nefropatia

Munuaisiin liittyvän yhdistelmäpäätetapahtuman tapahtumia (vahvistettu pitkäaikainen eGFR-arvon ≥ 50 %:n pieneneminen, loppuvaiheen munuaissairaus tai munuaiskuolema) oli vain vähän; niiden ilmaantuvuus oli dapaglifloksiiniryhmässä 1,2 % ja lumelääkeryhmässä 1,6 %.

DELIVER-tutkimus: Sydämen vajaatoiminta, jossa vasemman kammion ejektiofraktio oli > 40 %

DELIVER-tutkimus (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure) oli kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, joka tehtiin ≥ 40 -vuotiailla sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (NYHA-luokat II–IV), joilla LVEF oli > 40 % ja joiden kohdalla oli näyttöä rakenteellisesta sydänsairaudesta. Tutkimuksessa selvitettiin dapaglifloksiinin vaikutuksia sydän- ja verisuonikuoleman sekä sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantuvuuteen lumelääkkeeseen verrattuna.

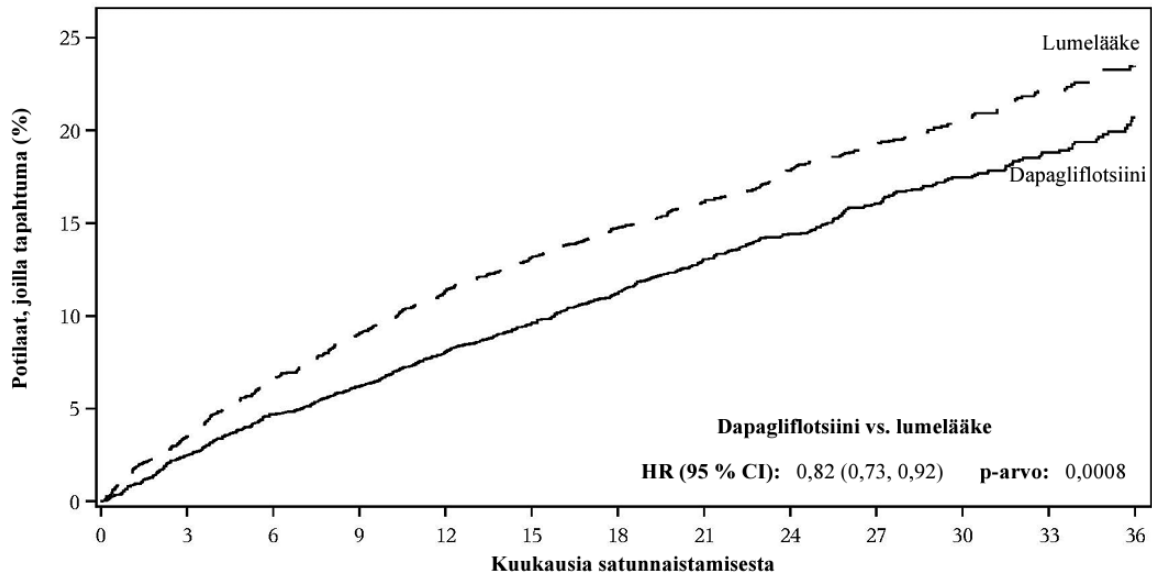
6 263 potilaasta 3 131 satunnaistettiin saamaan dapaglifloksiinia 10 mg:n annoksella ja 3 132 lumelääkettä. Seurannan keston mediaani oli 28 kuukautta. Tutkimukseen osallistuneista potilaista 654 (10 %) sairasti subakuuttia sydämen vajaatoimintaa (määritelmä: satunnaistaminen sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoitajakson aikana tai 30 päivän kuluessa kotiutumisesta). Tutkimuspopulaation keskimääräinen ikä oli 72 vuotta, ja 56 % potilaista oli miehiä.

Lähtötilanteessa 75 % potilaista kuului NYHA-luokkaan II, 24 % luokkaan III ja 0,3 % luokkaan IV. LVEF:n mediaani oli 54 %, 34 %:lla potilaista LVEF oli ≤ 49 %, 36 %:lla LVEF oli 50–59 % ja 30 %:lla LVEF oli ≥ 60 %. Kummassakin hoitoryhmässä 45 %:lla potilaista oli aiemmin todettu tyyppiin 2 diabetes. Lähtötilanteessa hoitoon kuului angiotensiinikonvertaasin estäjä (ACE:n estäjä), angiotensiinireseptorin salpaaja (ATR-salpaaja) tai angiotensiinireseptorin salpaajan ja neprilysiinin estäjän yhdistelmä (ARNI) (77 %), beetasalpaaja (83 %), diureetti (98 %) tai mineralokortikoidireseptorin salpaaja (MRA; 43 %).

Keskimääräinen eGFR oli 61 ml/min/1,73 m², 49 %:lla potilaista eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m², 23 %:lla eGFR oli < 45 ml/min/1,73 m² ja 3 %:lla eGFR oli < 30 ml/min/1,73 m².

Dapaglifloksiini pienensi lumelääkettä paremmin ensisijaisen yhdistelmäpäätetapahtuman (sydän- ja verisuonikuolema, sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoitajakso ja sydämen vajaatoiminnasta johtuva kiireellinen vastaanottokäynti) ilmaantuvuutta (HR 0,82 [95 %:n luottamusväli 0,73, 0,92], p = 0,0008) (kuva 5).

Kuva 5: Aika ensimmäiseen yhdistelmäpäätetapahtumaan, jonka muodostivat sydän- ja verisuonikuolema, sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoitajakso ja sydämen vajaatoiminnasta johtuva kiireellinen vastaanottokäynti



Riskiryhmään kuuluvat potilaat

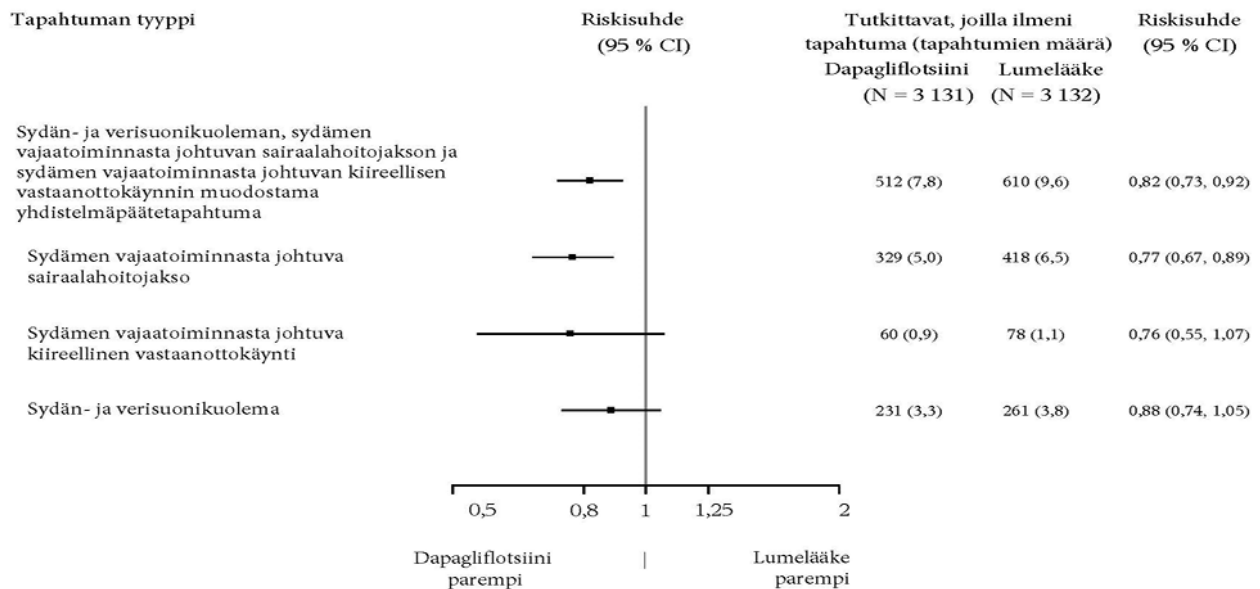
Dapagliflotsiini:	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389
Lumelääke:	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383

Sydämen vajaatoiminnasta johtuva kiireellinen vastaanottokäynti määriteltiin lääkärin esimerkiksi päivystysyksikössä tekemäksi kiireelliseksi, ennalta suunnittelemttomaksi arvioinniksi, jonka perusteella sydämen vajaatoiminnan pahenemisen katsottiin edellyttävän hoitoa (muuta kuin vain suun kautta otettavien diureettien annoksen suurentamista).

Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä on riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä jakson alussa.

Kuvassa 6 esitetään ensisijaisen yhdistelmäpääte tapahtuman kolmen eri komponentin osallisuus hoitovaikutukseen.

Kuva 6: Hoitovaikutukset ensisijaisen yhdistelmäpääte tapahtuman ja sen komponenttien suhteen



Sydämen vajaatoiminnasta johtuva kiireellinen vastaanottokäynti määriteltiin lääkärin esimerkiksi päivystysyksikössä tekemäksi kiireelliseksi, ennalta suunnittelemttomaksi arvioinniksi, jonka perusteella sydämen vajaatoiminnan pahenemisen katsottiin edellyttävän hoitoa (muuta kuin vain suun kautta otettavien diureettien annoksen suurentamista).

Yksittäisten komponenttien ensimmäisten tapahtumien lukumäärät ovat kunkin komponentin ensimmäisten tapahtumien todelliset lukumäärät, eikä niiden yhteenlaskettu summa vastaa yhdistelmäpääte tapahtuman tapahtumien lukumäärää.

Tapahtumien määrät on ilmoitettu niiden tutkittavien määränä, joilla ilmeni tapahtuma, seurannassa 100:aa potilasvuotta kohti.

Sydän- ja verisuonikuolema, joka esitetään tässä ensisijaisen päätetapahtuman komponenttina, testattiin myös toissijaisena päätetapahtumana tyyppi 1 virheen suhteen muodollisesti kontrolloituna.

Dapagliflotsiini pienensi lumelääkettä paremmin sydämen vajaatoiminnan tapahtumien (määritelmänä ensimmäinen sairaalahoitojakso tai uusintahoitajakso sydämen vajaatoiminnan vuoksi tai sydämen

vajaatoiminnasta johtuva ensimmäinen kiireellinen vastaanottokäynti tai kiireellinen uusintakäynti) ja sydän- ja verisuonikuolemien kokonaismäärää; dapagliflotsiiniryhmässä ilmeni 815 tapahtumaa ja lumelääkeryhmässä 1 057 tapahtumaa (esiintymistiheyksien suhde 0,77 [95 %:n luottamusväli 0,67, 0,89]; $p = 0,0003$).

Dapagliflotsiinihoidon hyöty ensisijaisen päätetapahtuman suhteen lumelääkkeeseen verrattuna havaittiin kaikissa alaryhmissä, joissa potilaiden LVEF oli $\leq 49\%$, $50\text{--}59\%$ tai $\geq 60\%$. Vaikutukset olivat johdonmukaiset myös muissa keskeisissä alaryhmissä, joissa ryhmittelyperusteena oli esimerkiksi ikä, sukupuoli, NYHA-luokka, NT-proBNP-pitoisuus, vajaatoiminnan subakuutti luonne ja potilaan status tyyppiin 2 diabeteksen suhteen.

Potilaiden ilmoittamat hoitotulokset – sydämen vajaatoiminnan oireet

Lumelääkkeeseen verrattuna dapagliflotsiinihoido johti sydämen vajaatoiminnan oireisiin liittyvään tilastollisesti merkitsevään hyötyyn mitattuna KCCQ-kokonaispistemäärän muutoksena lähtötilanteesta kuukauden 8 kohdalla (voittosuhte 1,11 [95 %:n luottamusväli 1,03, 1,21]; $p = 0,0086$). Tuloksiin vaikuttivat sekä oireiden esiintymistiheys, että oiretaakka.

Vasteanalyysissä niiden potilaiden osuus, joilla todettiin 8 kuukauden kohdalla lähtötilanteeseen nähden KCCQ-kokonaispistemäärän kohtalainen huononeminen (≥ 5 pistettä) tai suuri huononeminen (≥ 14 pistettä), oli dapagliflotsiinihoidoryhmässä pienempi; dapagliflotsiiniryhmässä 24,1 %:lla ja lumelääkeryhmässä 29,1 %:lla todettiin pistemäärän kohtalainen huononeminen (kerroinsuhde 0,78 [95 %:n luottamusväli 0,64, 0,95]), ja dapagliflotsiiniryhmässä 13,5 %:lla ja lumelääkeryhmässä 18,4 %:lla todettiin suuri huononeminen (kerroinsuhde 0,70 [95 %:n luottamusväli 0,55, 0,88]). Hoitoryhmien välillä ei ollut eroja niiden potilaiden osuudessa, joilla ilmeni pieni tai kohtalainen paraneminen (≥ 13 pistettä) tai suuri paraneminen (≥ 17 pistettä).

Sydämen vajaatoiminta DAPA-HF- ja DELIVER-tutkimuksissa

DAPA-HF- ja DELIVER-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä dapagliflotsiinin ja lumelääkkeen välinen riskisuhde sydän- ja verisuonikuoleman, sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidojakson ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kiireellisen vastaanottokäynnin muodostaman yhdistelmäpätetapahtuman suhteen oli 0,78 (95 %:n luottamusväli 0,72, 0,85), $p < 0,0001$. Hoitovaikutus oli johdonmukainen koko LVEF-alueella, eikä vaikutus heikentynyt LVEF-arvon muuttuessa.

DAPA-HF- ja DELIVER-tutkimusten ennalta määritellyssä potilaskohtaisten tietojen yhdistetyssä analyysissä dapagliflotsiini pienensi sydän- ja verisuonikuoleman riskiä verrattuna lumelääkkeeseen (HR 0,85 [95 %:n luottamusväli 0,75, 0,96], $p = 0,0115$). Molemmat tutkimukset olivat osallisina vaikutuksessa.

Krooninen munuaistauti

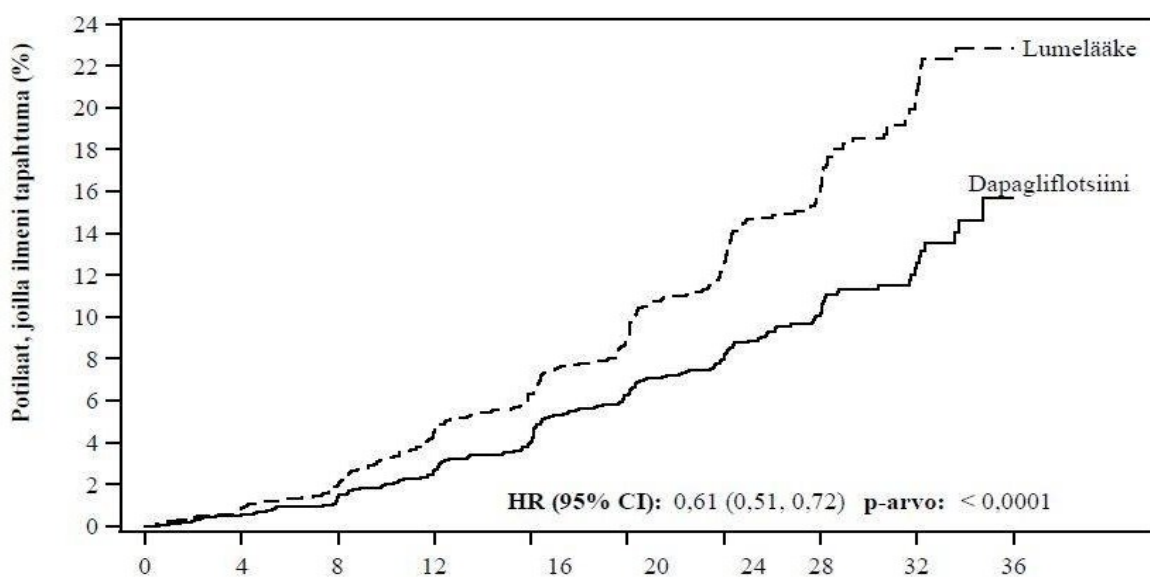
Tutkimus, jossa arvioitiin dapagliflotsiinin vaikutusta munuaistapahtumiin ja sydän- ja verisuonitauteihin liittyvään kuolleisuuteen kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla (The Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease, DAPA-CKD), oli kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus. Potilailla oli krooninen munuaistauti, eGFR-arvo oli $\geq 25\text{--}\leq 75$ ml/min/1,73 m² ja heillä oli albuminuria (U-AlbKrea $\geq 200\text{--}\leq 5\,000$ mg/g). Tutkimuksessa verrattiin käytössä olevaan tavanomaiseen taustahoitoon lisätyn dapagliflotsiinin tai lumelääkkeen vaikutusta yhdistetyn päätetapahtuman, pitkäaikainen eGFR-arvon $\geq 50\%$:n pieneneminen, loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (määriteltiin tilanteeksi, jossa eGFR oli pitkäaikaisesti < 15 ml/min/1,73 m² tai potilas sai pitkäkestoista dialyysihoitoa tai munuaisensiirron), sydän- ja verisuonikuolema tai munuaiskuolema, ilmaantuvuuteen.

4 304 potilaan ryhmästä 2 152 potilasta satunnaistettiin saamaan dapagliflotsiinia 10 mg:n annoksella ja 2 152 satunnaistettiin saamaan lumelääkettä, ja seurannan keston mediaani oli 28,5 kuukautta. Hoitoa jatkettiin, jos eGFR pieneni tutkimuksen aikana alle tason 25 ml/min/1,73 m², ja sitä voitiin jatkaa, jos dialyysi oli tarpeen.

Tutkimuspopulaation keski-ikä oli 61,8 vuotta, ja 66,9 % potilaista oli miehiä. Lähtötilanteessa keskimääräinen eGFR oli 43,1 ml/min/1,73 m² ja U-AlbKrea-arvon mediaani oli 949,3 mg/g. 44,1 %:lla potilaista eGFR oli 30 – < 45 ml/min/1,73 m² ja 14,5 %:lla eGFR oli < 30 ml/min/1,73 m². 67,5 %:lla potilaista oli tyyppiin 2 diabetes. Potilaat saivat tavanomaista hoitoa; 97,0 % potilaista sai angiotensiinikonvertaasin estäjää (ACE:n estäjää) tai angiotensiinireseptorin salpaajaa (ATR-salpaajaa).

Tutkimus keskeytettiin tehosyistä etuajassa ennen suunniteltua analyysiä, koska riippumaton arviointikomitea suositteli sen keskeyttämistä. Dapagliflotsiini ennaltaehkäisi lumelääkettä paremmin ensisijaista yhdistelmäpäätetapahtumaa, pitkäaikainen eGFR-arvon ≥ 50 %:n pieneneminen, loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan kehittyminen, sydän- ja verisuonikuolema tai munuaiskuolema. Kaplan–Meier-kuvaaja ajasta ensimmäiseen ensisijaiseen yhdistelmäpäätetapahtumaan osoittaa, että hoitovaikutus oli ilmeinen 4 kuukaudesta alkaen ja säilyi tutkimuksen loppuun asti (kuva 7).

Kuva 7: Aika ensimmäiseen ensisijaiseen yhdistelmäpääte tapahtumaan, pitkäaikainen eGFRarvon ≥ 50 %:n pieneneminen, loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, sydän- ja verisuonikuolema tai munuaiskuolema

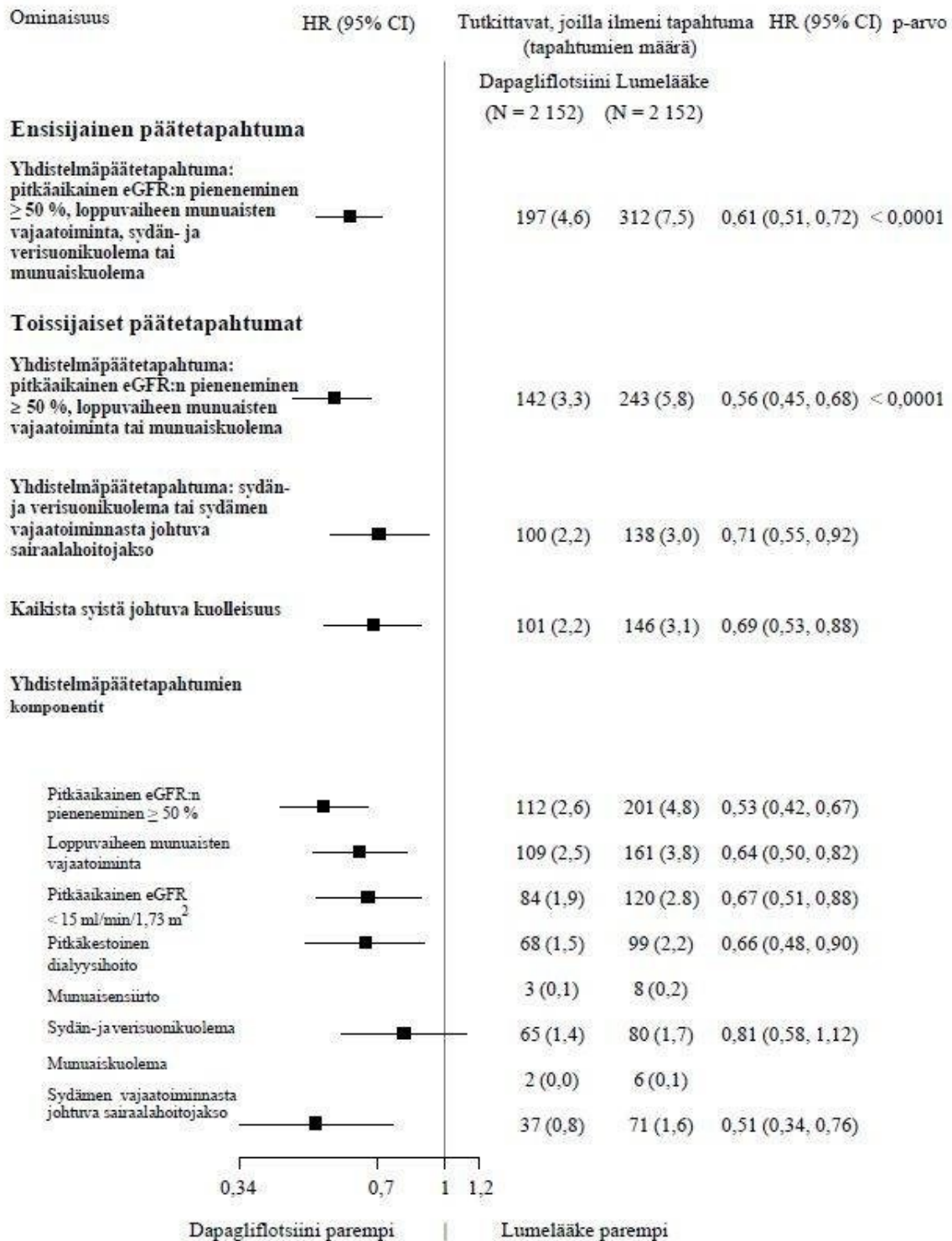


Riskiryhmään kuuluvat potilaat		Kuukausia satunnaistamisesta									
Dapagliflotsiini:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31	
Lumelääke:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24	

Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä on riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä jakson alussa.

Ensisijaisen yhdistelmäpäätetapahtuman kaikki neljä komponenttia vaikuttivat itsenäisesti hoitovasteeseen. Dapagliflotsiini myös pienensi yhdistelmäpäätetapahtuman pitkäaikainen eGFR-arvon ≥ 50 %:n pieneneminen, loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta tai munuaiskuolema, ja yhdistelmäpäätetapahtuman sydän- ja verisuonikuolema tai sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoitojakso, ilmaantuvuutta. Dapagliflotsiinihoito paransi kokonaiselossaoloaikaa kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla ja vähensi kaikista syistä johtuvaa kuolleisuutta merkittävästi (kuva 8).

Kuva 8: Hoitovaikutukset ensisijaisiin ja toissijaisiin yhdistelmäpääte tapahtumiin, niiden yksittäisiin komponentteihin ja kaikista syistä johtuvaan kuolleisuuteen



Yksittäisten komponenttien ensimmäisten tapahtumien lukumäärät ovat kunkin komponentin ensimmäisten tapahtumien todelliset lukumäärät, eikä niiden yhteenlaskettu summa vastaa yhdistelmäpäätetapahtuman tapahtumien lukumäärää.

Tapahtumien määrät on ilmoitettu niiden tutkittavien määränä, joilla ilmeni tapahtuma, seurannassa 100 potilasvuotta kohti.

Riskisuhteen (HR) estimaatteja ei esitetä alaryhmistä, joissa oli yhteensä alle 15 tapahtumaa, kun molemmat ryhmät yhdistettiin.

Dapagliflotsiinihoidon hyöty oli johdonmukainen kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla, joilla oli tyyppi 2 diabetes ja joilla ei ollut diabetesta. Dapagliflotsiini vähensi ensisijaista yhdistelmäpäätetapahtumaa (pitkäaikainen eGFR-arvon $\geq 50\%$ n pieneneminen, loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan kehittyminen, sydän- ja verisuonikuolema tai munuaiskuolema) riskisuhteella (HR) 0,64 (95 % n luottamusväli 0,52, 0,79) potilailla, joilla oli tyyppi 2 diabetes, ja riskisuhteella (HR) 0,50 (95 % n luottamusväli 0,35, 0,72) potilailla, joilla ei ollut diabetesta.

Dapagliflotsiinihoidon hyöty ensisijaisen päätapahtuman suhteen lumelääkkeeseen verrattuna oli johdonmukainen myös muissa keskeisissä alaryhmissä, mukaan lukien eGFR, ikä, sukupuoli ja maantieteellinen alue.

Pediatriset potilaat

Tyypin 2 diabetes

Kliinisessä tutkimuksessa 10–24-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla oli tyypin 2 diabetes, 39 potilasta satunnaistettiin saamaan dapagliflotsiinia 10 mg:n annoksella ja 33 satunnaistettiin saamaan lumelääkettä metformiinin, insuliinin tai metformiinin ja insuliinin yhdistelmän lisälääkkeenä. Satunnaistamishetkellä 74 % potilaista oli alle 18-vuotiaita. HbA_{1c}-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 24 oli dapagliflotsiinia saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin -0,75 % (95 %:n luottamusväli -1,65, 0,15). Alle 18-vuotiaiden ikäryhmässä HbA_{1c}-arvon korjattu keskimääräinen muutos oli dapagliflotsiinia saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin -0,59 % (95 %:n luottamusväli -1,66, 0,48). Vähintään 18-vuotiaiden ikäryhmässä HbA_{1c}-arvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -1,52 % dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä (n = 9) ja 0,17 % lumelääkeryhmässä (n = 6). Teho ja turvallisuus olivat samankaltaiset kuin dapagliflotsiinia saaneilla aikuispotilailla on todettu. Turvallisuus ja siedettävyyys vahvistettiin tarkemmin tutkimuksen 28 viikon pituisessa turvallisuutta koskevassa jatkovaiheessa.

Sydämen vajaatoiminta ja krooninen munuaistauti

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset dapagliflotsiinia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisyssä sydämen kroonista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja kroonisen munuaistaudin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 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. Dapagliflotsiini voidaan siten ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Dapagliflotsiini metaboloituu suuressa määrin, ja sen päämetaboliitti on inaktiivinen dapagliflotsiini-3-O-glukuronidi. 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 tutkittavilla 12,9 tuntia yhden suun kautta otetun dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksen jälkeen. Laskimoon annetun dapagliflotsiinin keskimääräinen systeeminen kokonaispuhdistuma 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 metaboloitumattomana lääkkeenä.

Lineaarisuus

Dapagliflotsiini-altistus suureni dapagliflotsiiniannoksen mukaisesti 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 tutkittavilla, 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 tutkittavilla, 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 tutkittavilla 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. Heikentyneen munuaisten toiminnan vaikutusta systeemiseen altistukseen arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä mallissa. Aiempien tulosten mukaisesti mallin ennustama AUC-arvo oli suurempi potilailla, joilla oli krooninen munuaistauti, kuin potilailla, joilla oli normaali munuaisten toiminta. Mallin ennustama AUC-arvo ei eronnut merkittävästi kroonista munuaistautia ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla ja kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla, joilla ei ollut diabetesta.

Maksan vajaatoiminta

Tutkittavilla, 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 tutkittavilla (Child-Pugh-luokka C) dapagliflotsiinin C_{max} -keskiarvo oli 40 % suurempi ja AUC-keskiarvo oli 67 % suurempi kuin terveillä verrokkihenkilöillä.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Alle 70-vuotiailla tutkittavilla 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

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla 10–17-vuotiailla lapsilla farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka (glukosuria) olivat samankaltaiset kuin tyypin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla on todettu.

Sukupuoli

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

Etnisyys

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

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä hedelmällisyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa

erityiseen vaaraan 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 syntymän jälkeisestä päivästä 21 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 syntymää edeltävää ja syntymän jälkeistä kehitystä arvioineessa tutkimuksessa emorotille annettiin tutkimuslääkettä kuudennesta tiineyspäivästä 21. synnytyksen jälkeiseen päivään, ja poikaset altistuivat epäsuorasti *in utero* ja koko imetyksen ajan. (Satelliittitutkimuksessa arvioitiin dapagliflotsiinaltistusta maidossa ja poikasissa.) Munuaisaltaan laajenemisen esiintymistiheyden tai vaikeusasteen kasvua havaittiin tutkimuslääkettä saaneiden 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). Kehitykseen kohdistunut lisätoksisuus rajoittui poikasten annoksesta riippuvaiseen 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, liittyi emon systeemiseen altistukseen, joka on noin 19-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla maksimiannoksella.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä alkion ja sikiönkehitystä selvittäneissä 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. Rotilla dapagliflotsiini ei ollut alkiolataalinen eikä teratogeeninen altistuksella, joka oli 1 441 kertaa ihmiselle suositeltava maksimiannos.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Hydroksipropyyliselluloosa
Krospovidoni (tyyppi A)
Mikrokiteinen selluloosa (tyyppi 102)
Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Makrogoli 3350
Titaanidioksidi (E171)
Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC//Al): 14, 28, 30, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia laatikossa.
Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC//Al), kalenteripakkaus: 14, 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia laatikossa.

Perforoitu yksittäisläpipainopakkaus (OPA/Al/PVC//Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 98 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia laatikossa.

Perforoitu yksittäisläpipainopakkaus (OPA/Al/PVC//Al), kalenteripakkaus: 14 x 1, 28 x 1 tai 98 x 1 kalvopäällysteistä tablettia laatikossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 40983

10 mg: 40984

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.12.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.01.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Dapagliflozin Krka 5 mg filmdragerade tabletter
Dapagliflozin Krka 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Dapagliflozin Krka 5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg dapagliflozin (som dapagliflozin-propandiol-monohydrat).

Dapagliflozin Krka 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg dapagliflozin (som dapagliflozin-propandiol-monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt

Dapagliflozin Krka 5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 48,7 mg laktos.

Dapagliflozin Krka 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 97,4 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Dapagliflozin Krka 5 mg filmdragerade tabletter

Blekt brungula, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, märkta med "5" på ena sidan. Tablettdimension: diameter ca. 7 mm.

Dapagliflozin Krka 10 mg filmdragerade tabletter

Blekt brungula, ovala bikonvexa, filmdragerade tabletter med brytskåra på ena sidan. Ena sidan av brytskåran är märkt med "1" och den andra sidan med "0". Tabletten kan delas i två lika stora doser. Tablettdimension: ca 13 x 6,5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Diabetes mellitus typ 2

Dapagliflozin Krka är avsett för vuxna och barn i åldern 10 år och äldre för behandling av otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som ett komplement till diet och motion

- som monoterapi när metformin inte anses lämplig på grund av intolerans.
- som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes mellitus typ 2.

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

Hjärtsvikt

Dapagliflozin Krka är avsett för vuxna för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt.

Kronisk njursjukdom

Dapagliflozin Krka är avsett för vuxna för behandling av kronisk njursjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Diabetes mellitus typ 2

Rekommenderad dos är 10 mg dapagliflozin en gång dagligen.

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

Hjärtsvikt

Rekommenderad dos är 10 mg dapagliflozin en gång dagligen.

Kronisk njursjukdom

Rekommenderad dos är 10 mg dapagliflozin en gång dagligen.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs med hänsyn till njurfunktion.

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering rekommenderas baserat på ålder.

Pediatrisk population

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

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

Administreringsätt

Dapagliflozin Krka kan tas oralt en gång dagligen när som helst under dagen med eller utan mat. Tablettorna ska sväljas med ett halvt glas vatten. 10 mg tablettan kan delas i två lika stora doser eller för att underlätta sväljning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänna

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Användning till patienter med risk för volymförlust och/eller hypotoni

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

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

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

Diabetesketoacidosis

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

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

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

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

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

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

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

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

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

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

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

Urinvägsinfektioner

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

Äldre (≥ 65 år)

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

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

Hjärtsvikt

Erfarenhet med dapagliflozin i NYHA klass IV är begränsad.

Infiltrativ kardiomyopati

Patienter med infiltrativ kardiomyopati har inte studerats.

Kronisk njursjukdom

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

Amputationer av nedre extremitet

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

Laboratorieanalyser av urin

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

Hjälpämnen

Dapagliflozin Krka innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

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

Insulin och insulinsekretagoger

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

Farmakokinetiska interaktioner

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

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

Effekten av andra läkemedel på dapagliflozin

Interaktionsstudier som utförts på friska försöksdeltagare, där huvudsakligen engångsdoser använts, tyder på att farmakokinetiken hos dapagliflozin inte ändras av metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibos, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin.

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

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

Effekten av dapagliflozin på andra läkemedel

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

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

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

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

När graviditet upptäcks ska behandling med dapagliflozin avbrytas.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Diabetes mellitus typ 2

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

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

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

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

Hjärtsvikt

I den kardiovaskulära utfallsstudien med dapagliflozin hos patienter med hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (DAPA-HF-studien) behandlades 2 368 patienter med dapagliflozin 10 mg och 2 368 patienter behandlades med placebo med en medianduration för exponering på 18 månader.

Patientpopulationen inkluderade patienter med och utan diabetes typ 2, samt patienter med eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². I den kardiovaskulära utfallsstudien med dapagliflozin hos patienter med hjärtsvikt med vänster ventrikulär ejektionsfraktion [LVEF] > 40 % (DELIVER) behandlades 3 126 patienter med dapagliflozin 10 mg och 3 127 patienter behandlades med placebo med en medianduration för exponering på 27 månader. Patientpopulationen inkluderade patienter med och utan diabetes typ 2, samt patienter med eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m². Den övergripande säkerhetsprofilen för dapagliflozin hos patienter med hjärtsvikt överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för dapagliflozin.

Kronisk njursjukdom

I den renala utfallsstudien med dapagliflozin på patienter med kronisk njursjukdom (DAPA-CKD) behandlades 2 149 patienter med dapagliflozin 10 mg och 2 149 patienter behandlades med placebo med en medianduration för exponering på 27 månader. Patientpopulationen bestod av patienter med diabetes mellitus typ 2 och utan diabetes, med eGFR ≥ 25 till ≤ 75 ml/min/1,73 m² och albuminuri (urin albumin/kreatinin-kvot [UACR] ≥ 200 till ≤ 5000 mg/g). Behandlingen fortsatte om eGFR föll till nivåer under 25 ml/min/1,73 m².

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

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har identifierats vid de placebokontrollerade kliniska studierna och övervakning efter marknadsföring. Ingen befanns vara dosrelaterad. Biverkningarna som listas nedan är indelade efter frekvens och organsystemklass (SOC). Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$), mycket sällsynta ($< 1/10 000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

Organsystem-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga*	Mindre vanliga**	Sällsynta	Mycket sällsynta
----------------------------	----------------	----------	------------------	-----------	------------------

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

^a I tabellen visas (korttids-) data upp till 24 veckor oberoende av glykemisk förbättring.

^b Se respektive underavsnitt nedan för ytterligare information

^c Vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner omfattar t.ex. de fördefinierade föredragna termerna (preferred terms): vulvovaginal mykotisk infektion, vaginal infektion, balanit, genital svampinfektion, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginit, candida balanit, genital candidiasis, genital infektion, genital infektion hos män, penisinfektion, vulvit, bakteriell vaginit, vulvaabscess.

^d Urinvägsinfektion omfattar följande föredragna termer (preferred terms), ordnade efter rapporteringsfrekvens: urinvägsinfektion, cystit, Escherichia-infektion i urinvägarna, urogenital infektion, pyelonefrit, trigonit, uretrit, njurinfektion och prostatit.

^e Volymförlust omfattar, t.ex. de fördefinierade föredragna termerna (preferred terms): dehydrering, hypovolemi, hypotoni.

^f Polyuri omfattar de föredragna termerna (preferred terms): pollakiuri, polyuri, ökad urinproduktion.

^g Genomsnittliga förändringar från baslinjen för hematokrit var 2,30 % för dapagliflozin 10 mg jämfört med -0,33 % för placebo. Hematokritvärden på > 55 % rapporterades hos 1,3 % av försöksdeltagarna som behandlades med dapagliflozin 10 mg och 0,4 % av försöksdeltagarna som fick placebo.

^h Genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen för dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo var: totalt kolesterol 2,5 % respektive 0,0 %; HDL-kolesterol 6,0 % respektive 2,7 %; LDL-kolesterol 2,9 % respektive -1,0 %; triglycerider -2,7 % respektive -0,7 %.

ⁱ Se avsnitt 4.4.

^j Biverkningen identifierades genom övervakning efter godkännande för försäljning. Utslag inkluderar följande föredragna termer, listade i frekvensordning i kliniska studier: utslag, generaliserat utslag, pruritiskt utslag, makulärt utslag, makulo-papulärt utslag, pustulärt utslag, vesikulärt utslag och erytematöst utslag. I kliniska studier med aktiva kontroller och placebokontroller

(dapagliflozin, N = 5 936, Alla kontroller, N = 3 403) var frekvensen för utslag likartad med frekvenserna för dapagliflozin (1,4 %) respektive alla kontroller (1,4 %).

^k Rapporterat i den kardiovaskulära utfallsstudien hos patienter med typ 2-diabetes (DECLARE). Frekvensen är baserad på årlig förekomst.

* Rapporterat hos ≥ 2 % av försöksdeltagarna och ≥ 1 % fler och hos minst tre fler försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo.

** Rapporteras av prövaren såsom eventuellt relaterat till, sannolikt relaterat till eller relaterat till studiebehandlingen och rapporteras hos $\geq 0,2$ % av försöksdeltagarna och $\geq 0,1$ % fler och hos minst tre fler försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner

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

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

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

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

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

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

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

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

Hypoglykemi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I DECLARE-studien var antalet patienter med händelser som tyder på volymförlust balanserade mellan de två behandlingsgrupperna: 213 (2,5 %) och 207 (2,4 %) i dapagliflozin- respektive placebogruppen. Allvarliga biverkningar rapporterades hos 81 (0,9 %) och 70 (0,8 %) patienter i dapagliflozin- respektive placebogruppen. Händelserna var generellt balanserade mellan behandlingsgrupperna i undergrupperna för ålder, användning av diuretikum, blodtryck och användning av angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare)/angiotensin II typ 1-receptorblockerare (ARB). Hos patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² vid baslinjen förekom 19 händelser med allvarliga biverkningar som tyder på volymförlust i dapagliflozingruppen och 13 händelser i placebogruppen.

I DAPA-HF-studien var antalet patienter med händelser som tyder på volymförlust 170 (7,2 %) i dapagliflozingruppen och 153 (6,5 %) i placebogruppen. Det var färre patienter med allvarliga symtom som tydde på volymförlust i dapagliflozingruppen (23 [1,0 %]) jämfört med placebogruppen (38 [1,6 %]). Resultaten var liknande oberoende av förekomst av diabetes vid baslinje och baslinje för eGFR. I DELIVER-studien var antalet patienter med allvarliga symtom som tydde på volymförlust 35 (1,1 %) i dapagliflozingruppen och 31 (1,0 %) i placebogruppen.

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

Diabetesketoacidosis vid diabetes mellitus typ 2

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

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

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

Urinvägsinfektioner

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

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

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

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

Förhöjt kreatininvärde

Biverkningar relaterade till förhöjt kreatininvärde har angetts i grupper (t.ex. sänkt renal kreatininclearance, nedsatt njurfunktion, förhöjt blodkreatinin och sänkt glomerulär filtrationshastighet). I sammanlagda säkerhetsdata från de 13 studierna rapporterades dessa grupper av biverkningar hos 3,2 % av patienterna som fick dapagliflozin 10 mg och 1,8 % av patienterna som fick placebo. Hos patienter med normal njurfunktion eller lindrigt nedsatt njurfunktion (baslinje för eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) rapporterades dessa grupper av biverkningar hos 1,3 % av patienterna som fick dapagliflozin 10 mg och 0,8 % av patienterna som fick placebo. Biverkningarna förekom oftare hos patienter vars baslinje för eGFR ≥ 30 och < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % för dapagliflozin 10 mg och 9,3 % för placebo).

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

I DECLARE-studien, som inkluderade äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), minskade eGFR över tid i båda behandlingsgrupperna. Efter 1 år var genomsnittligt eGFR något lägre och efter 4 år var genomsnittligt eGFR något högre i dapagliflozingruppen jämfört med placebogrupper.

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

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

Pediatrik population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, natriumglukossamtransportör 2 (SGLT2) hämmare,

ATC-kod: A10BK01

Verkningsmekanism

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

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

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Diabetes mellitus typ 2

Förbättring av glykemisk kontroll och reduktion av kardiovaskulär och renal morbiditet och mortalitet ingår i behandlingen av typ 2-diabetes. Fjorton dubbelblinda, randomiserade, kontrollerade kliniska studier utfördes med 7 056 vuxna försöksdeltagare med typ 2-diabetes för att utvärdera den glykemiska effekten

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

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

Glykemisk kontroll

Monoterapi

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

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

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

	Monoterapi	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Baslinje (medelvärde)	8,01	7,79
Ändring från baslinje ^c	-0,89	-0,23
Skillnad från placebo ^c	-0,66*	
(95 % KI)	(-0,96; -0,36)	
Försöksdeltagare (%) som uppnådde:		
HbA1c < 7 %		
Justerad för baslinje	50,8 [§]	31,6
Kroppsvikt (kg)		
Baslinje (medelvärde)	94,13	88,77
Ändring från baslinje ^c	-3,16	-2,19
Skillnad från placebo ^c	-0,97	
(95 % KI)	(-2,20; 0,25)	

^a LOCF: Sista utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling)

^b Alla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av läkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden

^c Minsta kvadratmedelvärde justerat för baslinje

* p-värde $< 0,0001$ jämfört med placebo

[§] Ej utvärderad för statistisk signifikans som ett resultat av den sekventiella testproceduren för sekundära endpoint

Tilläggs-kombinationsbehandling

I en 52 veckor lång, aktivt kontrollerad non-inferiority-studie (med förlängningsperioder på 52 och 104 veckor) utvärderades dapagliflozin som tilläggsbehandling till metformin jämfört med en sulfonureid (glipizid) som tilläggsbehandling till metformin hos försöksdeltagare med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c $> 6,5$ % och ≤ 10 %). Resultaten visade en liknande genomsnittlig sänkning av HbA1c från

baslinjen till vecka 52 som för glipizid, och således påvisades ekvivalens (tabell 3). Vid vecka 104 var den justerade genomsnittliga förändringen från baslinjen av HbA1c $-0,32$ % för dapagliflozin och $-0,14$ % för glipizid. Vid vecka 208 var den justerade genomsnittliga förändringen från baslinjen av HbA1c $-0,10$ % för dapagliflozin och $0,20$ % för glipizid. Vid vecka 52, 104 och 208 var andelen försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin (3,5 %, 4,3 % respektive 5,0 %) och som upplevde minst en händelse av hypoglykemi påtagligt lägre än motsvarande andel i gruppen som behandlades med glipizid (40,8 %, 47,0 % respektive 50,0 %). Andelen försöksdeltagare som var kvar i studien vid vecka 104 och vecka 208 var 56,2 % respektive 39,7 % för den grupp som behandlades med dapagliflozin och 50,0 % respektive 34,6 % för den grupp som behandlades med glipizid.

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

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

^a LOCF: Sist utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescuebehandling)

^b Randomiserade och behandlade försöksdeltagare med mätning vid baslinjen och minst en mätning av effekt efter baslinjen

^c Minsta kvadratmedelvärde justerat för baslinje

^d Ekvivalent med glipizid + metformin

* p-värde < 0,0001

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

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

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

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

¹Metformin ≥1 500 mg/dag; 2 sitagliptin 100 mg/dag

^aLOCF: Sista utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling)

^bAlla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av läkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden

^cMinsta kvadratmedelvärde justerat för baslinje

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

**p-värde <0,05 jämfört med placebo + oralt glukossänkande läkemedel

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

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

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

^aRandomiserade och behandlade patienter med baslinje och minst 1 mätning av effekt efter studiestart.

^bKolumn 1 och 2, HbA1c analyserades med hjälp av LOCF (se fotnot d); kolumn 3 och 4, HbA1c analyserades med hjälp av LRM (se fotnot e)

^cMinsta kvadratmedelvärde justerat för baslinje

^dLOCF: Sist utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling)

^eLRM: Analys av longitudinellt upprepade mätningar

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

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

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

^a LOCF: Sist utförda observation (före eller på datumet för den första upptitreringen av insulin, om nödvändigt)

^b Alla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av läkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden

^c Minsta kvadratmedelvärde justerat för baslinje och närvaro av oralt glukossänkande läkemedel

* p-värde <0,0001 jämfört med placebo + insulin ± oralt glukossänkande läkemedel

** p-värde <0,05 jämfört med placebo + insulin ± oralt glukossänkande läkemedel

¹ Upptitrering av insulinregim (inklusive kortverkande och medellångverkande insulin samt basinsulin) tilläts bara om försöksdeltagarna uppfyllde de fördefinierade FPG-kriterierna.

² Femtio procent av försöksdeltagarna stod på monoterapi med insulin vid baslinjen; 50 % stod på en eller två orala glukossänkande läkemedel förutom insulin: av den senare gruppen stod 80 % på enbart metformin, 12 % stod på metformin- plus sulfonureidbehandling och de övriga stod på andra orala glukossänkande läkemedel.

I kombination med metformin för läkemedelsnaiva patienter

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

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

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

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

^a LOCF: sist utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling).

^b Alla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av det dubbelblinda studieläkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden.

^c Minsta kvadratmedelvärde justerat för baslinje.

* p-värde <0,0001.

Kombinationsbehandling med exenatid depot

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

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

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

QD=en gång dagligen, QW=en gång i veckan, N=antal patienter, KI=konfidensintervall.

^aJusterat minsta kvadratmedelvärde (LS Means) och behandlingsgruppsdifferens(er) i ändringen från baslinjen vid vecka 28 modelleras med användning av en blandad modell med upprepade mått (MMRM) inklusive behandling, region, stratum för HbA1c-baslinje (< 9,0 % eller \geq 9,0 %), vecka och behandling per veckainteraktion som fasta faktorer, och baslinje som en kovariat.

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

P-värden är alla justerade p-värden för multiplicitet.

Analysen exkluderar mätningar efter rescue-behandling och efter förtida avbrott av studieläkemedel.

Plasmaglukos vid fasta

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

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

I en särskild studie av diabetespatienter med $eGFR \geq 45$ till < 60 ml/min/1,73 m² visade behandling med dapagliflozin sänkningar av FPG vid vecka 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) jämfört med -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) för placebo ($p=0,001$).

Postprandiellt glukos

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

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

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

Kroppsvikt

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

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

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

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

Blodtryck

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

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

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

I en särskild studie av diabetespatienter med $eGFR \geq 45$ till < 60 ml/min/1,73 m² visade behandling med dapagliflozin sänkningar av systoliskt blodtryck i sittande läge vid vecka 24: -4,8 mmHg jämfört med -1,7 mmHg för placebo ($p < 0,05$).

Glykemisk kontroll hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion CKD 3A ($eGFR \geq 45$ till < 60 ml/min/1,73 m²)

Effekten av dapagliflozin utvärderades i en särskild studie av diabetespatienter med $eGFR \geq 45$ till < 60 ml/min/1,73 m² som hade otillräcklig glykemisk kontroll med standardbehandling. Behandling med dapagliflozin resulterade i minskningar av HbA1c och kroppsvikt jämfört med placebo (tabell 9).

Tabell 9. Resultat vid vecka 24 i en placebokontrollerad studie av dapagliflozin hos diabetespatienter med $eGFR \geq 45$ till < 60 ml/min/1,73 m²

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

^a Metformin eller metforminhydroklorid var en del av den vardagliga vården hos 69,4 % av patienterna i dapagliflozingruppen respektive 64,0 % av patienterna i placebogruppen.

^b Minsta kvadratsmedelvärde justerat från baslinje.

^c Beräknat från minsta kvadratsmedelvärde justerat från baslinje.

* $p < 0,001$

Patienter med baslinje för HbA1c ≥ 9 %

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

Kardiovaskulära och renala utfall

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

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

Genomsnittlig ålder i studiepopulationen var 63,9 år och 37,4 % var kvinnor. Sammanlagt hade 22,4 % haft diabetes i ≤ 5 år och genomsnittlig varaktighet av diabetes var 11,9 år. Genomsnittligt HbA1c var 8,3 % och genomsnittligt BMI var 32,1 kg/m².

Vid baslinjen hade 10,0 % av patienterna anamnes på hjärtsvikt. Genomsnittligt eGFR var 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4 % av patienterna hade eGFR < 60 ml/min/1,73 m² och 30,3 % av patienterna hade mikro- eller makroalbuminuri (UACR ≥ 30 till ≤ 300 mg/g respektive > 300 mg/g).

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

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

Större kardiovaskulära händelser

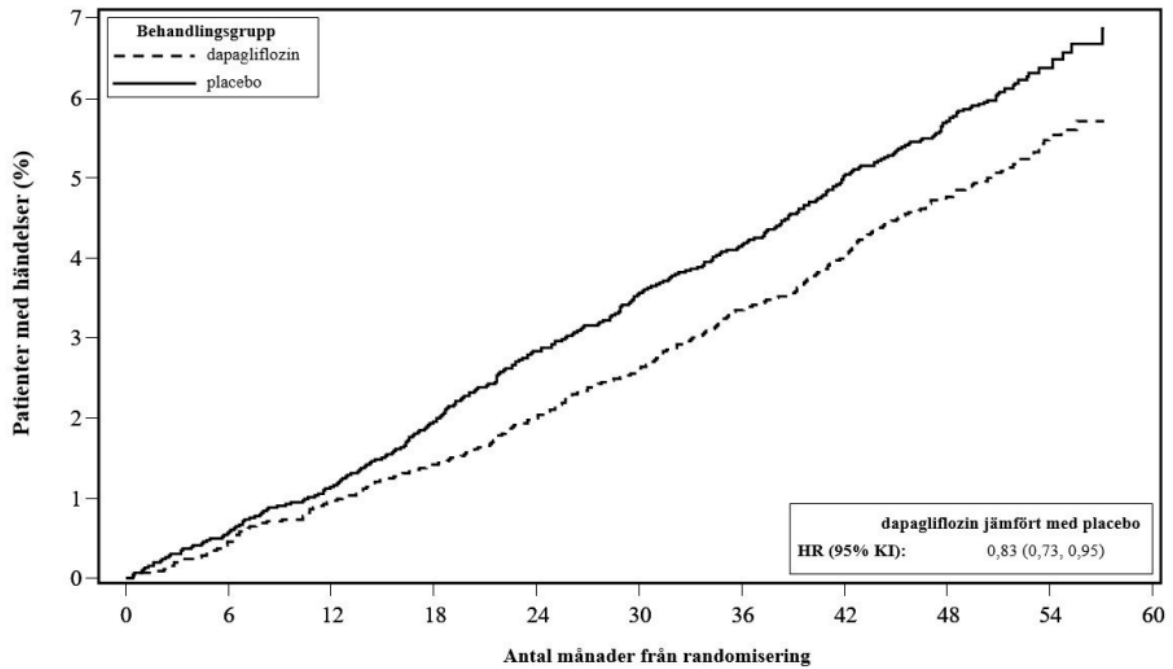
Dapagliflozin 10 mg visade non-inferiority jämfört med placebo för sammansättningen kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller ischemisk stroke (ensidigt $p < 0,001$).

Hjärtsvikt och kardiovaskulär död

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

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

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



Riskpatienter

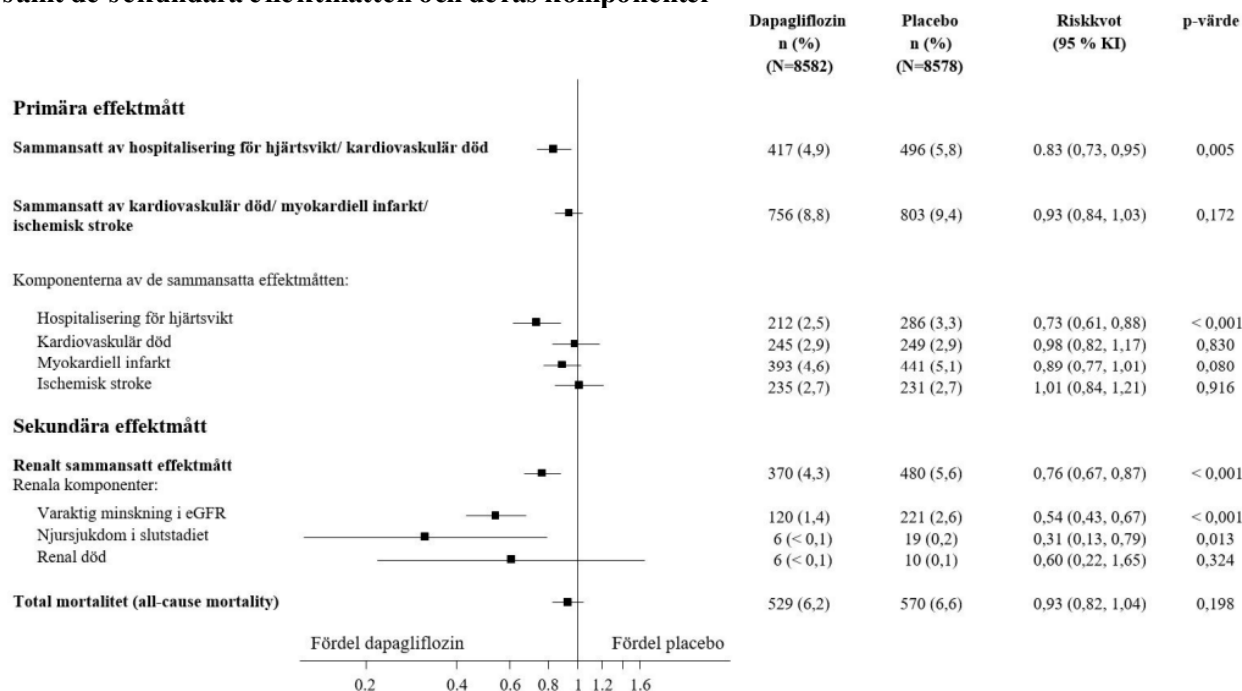
Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Riskpatienter är antalet riskpatienter vid periodens början.

HR = riskkvot, KI = konfidensintervall.

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

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



Det renala sammansatta effektmåttet definierades som: $\geq 40\%$ varaktigt minskning i eGFR till eGFR < 60 ml/min/1,73 m² och/eller njursjukdom i slutstadiet (dialys > 90 dagar eller njurtransplantation, varaktigt eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) och/eller renal eller kardiovaskulär död. p-värdena är tväsidiga. p-värdena för det sekundära effektmåttet och enskilda komponenter är nominella. Tid till första händelse analyserades i en Cox proportional hazards model. Antalet första händelser för de enskilda komponenterna är det faktiska antalet av första händelser för varje komponent och det sammansatta effektmåttet är inte summan av dessa. KI = konfidensintervall.

Nefropati

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

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

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

Hjärtsvikt

DAPA-HF-studien: Hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (LVEF $\leq 40\%$)

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

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

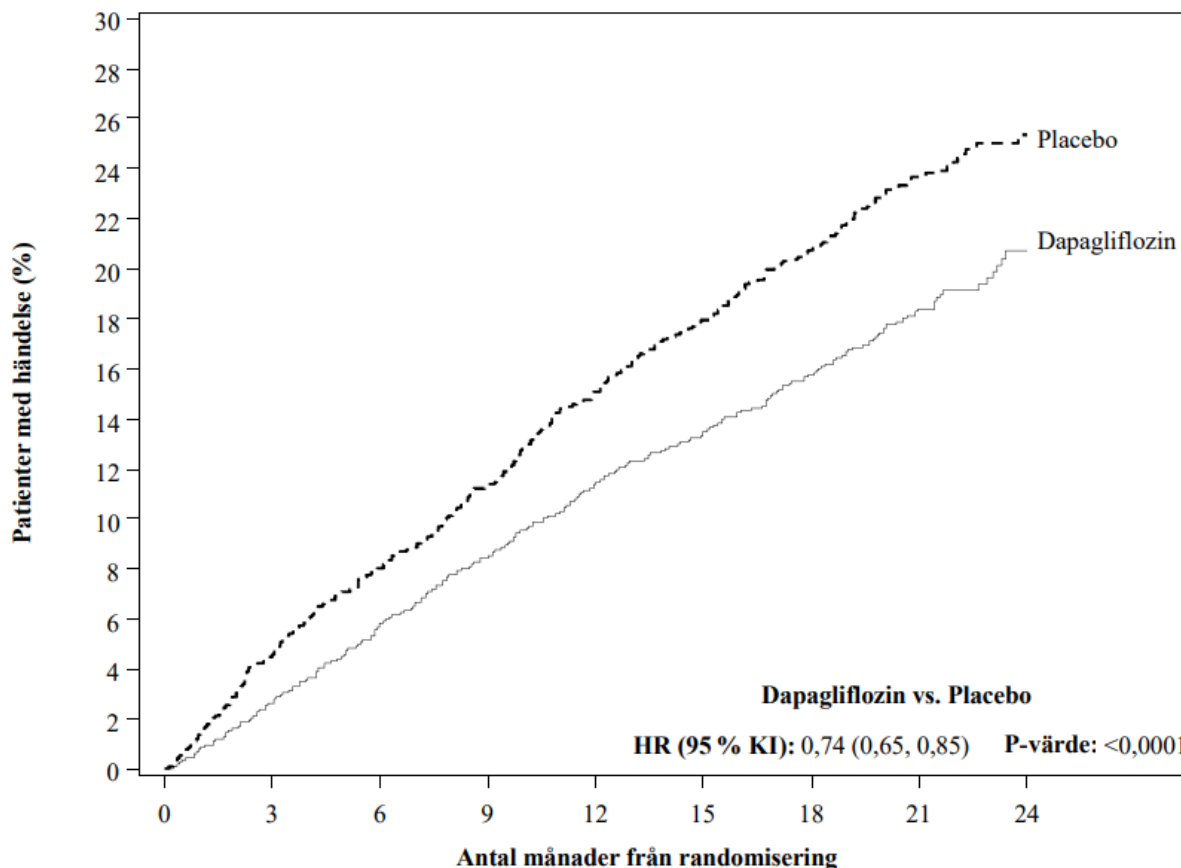
Vid baslinjen klassificerades 67,5 % av patienterna som NYHA klass II, 31,6 % som klass III och 0,9 % som klass IV. Median LVEF var 32 %, 56 % av fallen med hjärtsvikt var ischemiska, 36 % var icke ischemiska och 8 % var av okänd etiologi. I varje behandlingsgrupp hade 42 % av patienterna anamnes på diabetes mellitus typ 2 och ytterligare 3 % av patienterna i varje grupp var klassificerade att ha diabetes mellitus typ 2 baserat på HbA1c \geq 6,5 % vid både inskrivning och randomisering. Patienterna stod på standardbehandling; 94 % av patienterna behandlades med ACE-hämmare, ARB eller angiotensin-receptor-neprilysin-hämmare (ARNI, 11 %), 96 % med betablockerare, 71 % med mineralkortikoidreceptorantagonist (MRA), 93 % med diuretika och 26 % hade en implanterbar device (med defibrillatorfunktion).

Patienter med eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² vid inskrivningen inkluderades i studien. Genomsnittligt eGFR var 66 ml/min/1,73 m², 41 % av patienterna hade eGFR < 60 ml/min/1,73 m² och 15 % hade eGFR < 45 ml/min/1,73 m².

Kardiovaskulär död och försämring av hjärtsvikt

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

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



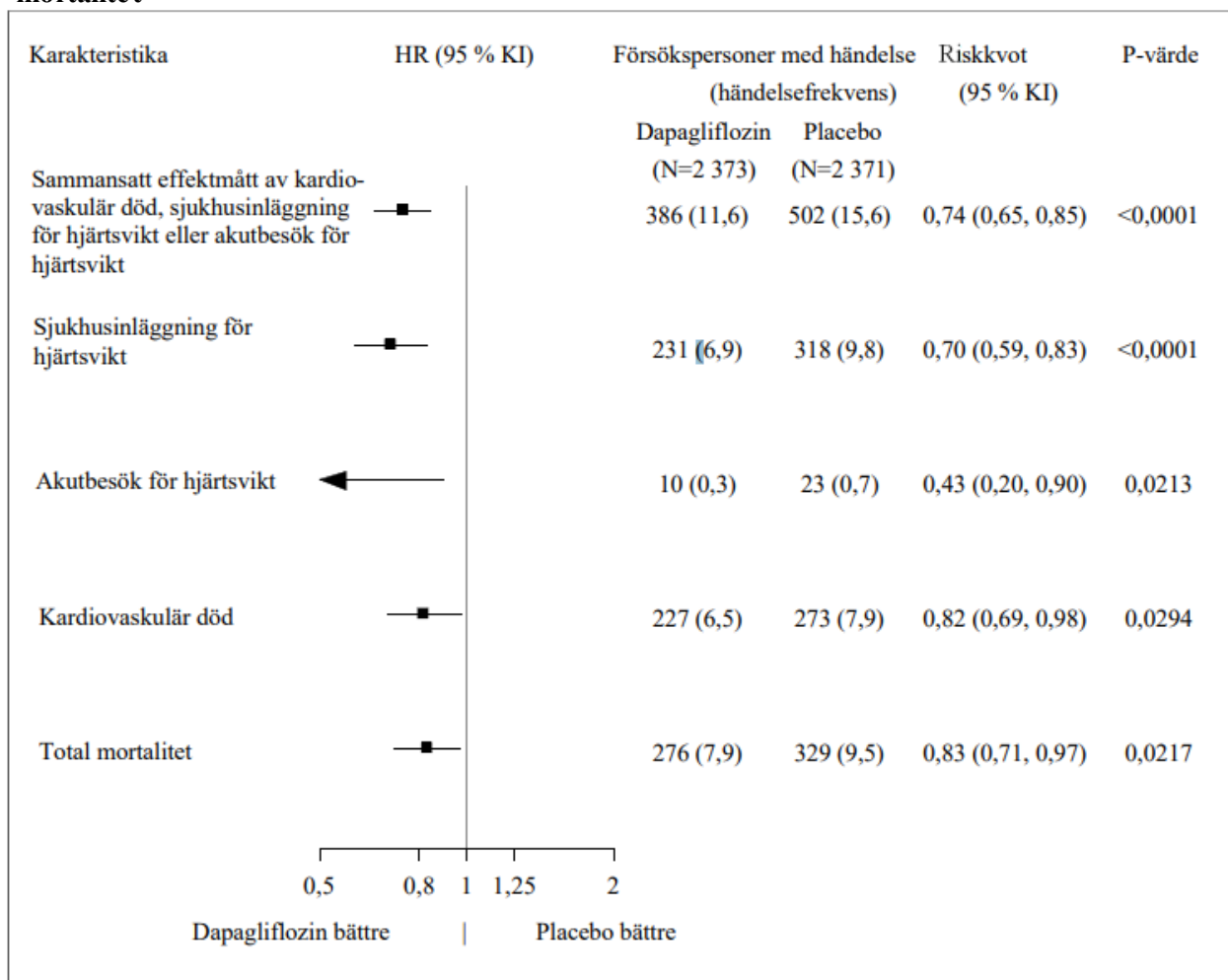
Riskpatienter

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

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

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

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



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

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

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

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

Patientrapporterade resultat – hjärtsviktssymtom

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

Behandling med dapagliflozin resulterade i en statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull nytta jämfört med placebo vid symtom på hjärtsvikt, mätt som förändring från baslinjen vid månad 8 i KCCQ-TSS, (Win Ratio 1,18 [95 % KI 1,11, 1,26]; $p < 0,0001$). Både symtomfrekvens och symtombörda bidrog till resultaten. Nyttan sågs både som förbättring av hjärtsviktssymtom och förebyggande av försämring av hjärtsviktssymtom.

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

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

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

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

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

^c Vid förbättring är oddsquot > 1 gynnsam för dapagliflozin 10 mg.

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

^e Vid försämring är oddsquot < 1 gynnsam för dapagliflozin 10 mg.

^f p-värden är nominella.

Nefropati

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

DELIVER-studien: Hjärtsvikt med vänster ventrikulär ejektionsfraktion > 40 %

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

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

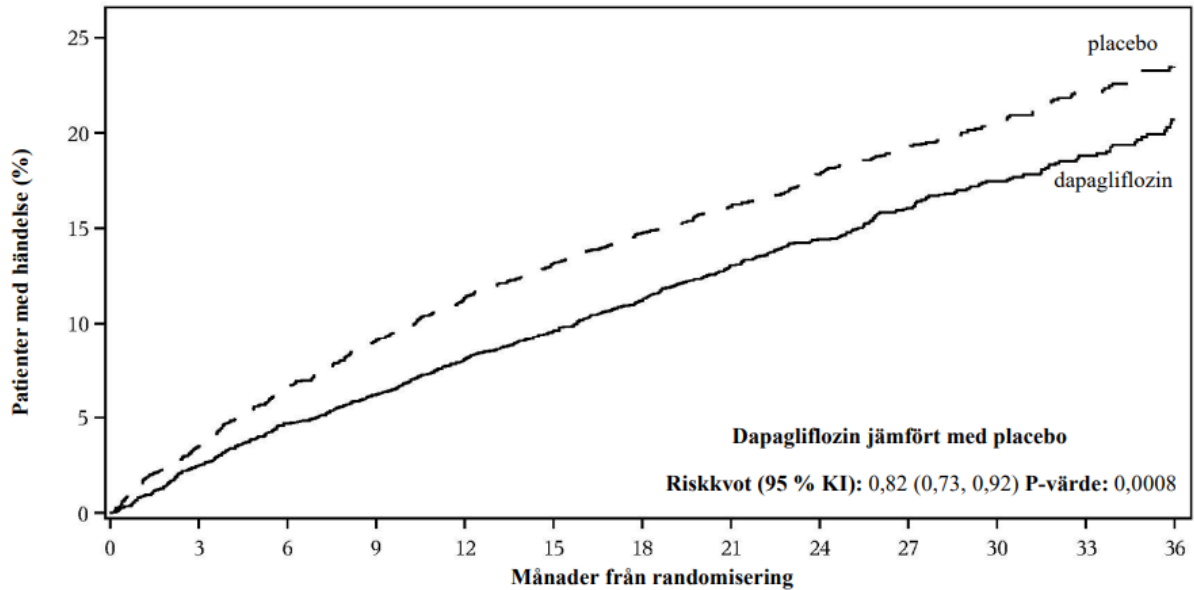
Vid baslinjen klassificerades 75 % av patienterna som NYHA-klass II, 24 % som klass III och 0,3 % som klass IV. Median-LVEF var 54 %, 34 % av patienterna hade LVEF ≤ 49 %, 36 % hade LVEF 50–59 % och 30 % hade LVEF ≥ 60 %. I varje behandlingsgrupp hade 45 % av patienterna anamnes på diabetes mellitus

typ 2. Behandlingen vid baslinjen inkluderade ACEi/ARB/ARNI (77 %), betablockerare (83 %), diuretika (98 %) och MRA (43 %).

Genomsnittligt eGFR var 61 ml/min/1,73 m², 49 % av patienterna hade eGFR < 60 ml/min/1,73 m², 23 % hade eGFR < 45 ml/min/1,73 m², och 3 % hade eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

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

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



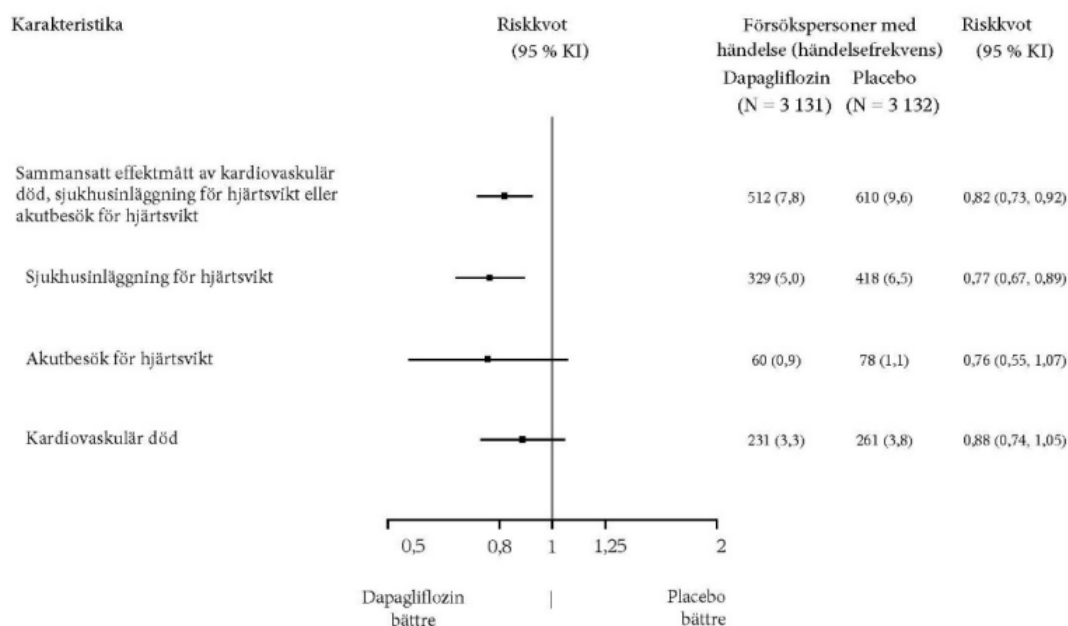
Riskpatienter

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

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

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

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



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

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

Behandlingsnyttan med dapagliflozin jämfört med placebo gällande det primära effektmåttet observerades i subgrupper av patienter med LVEF $\leq 49\%$, $50\text{--}59\%$ och $\geq 60\%$. Effekterna var också enhetliga i andra viktiga subgrupper som kategoriserades efter t.ex. ålder, kön, NYHA-klass, NTproBNP-nivå, subakut status och status av typ 2 diabetes mellitus.

Patientrapporterade resultat – hjärtsviktssymtom

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

I svarsanalyser var andelen patienter som upplevde en måttlig (≥ 5 poäng) eller stor (≥ 14 poäng) försämring av KCCQ-TSS från baslinjen vid 8 månader lägre i behandlingsgruppen med dapagliflozin; 24,1 % av patienterna som fick dapagliflozin jämfört med 29,1 % som fick placebo upplevde en måttlig försämring (oddskvot 0,78 [95 % KI 0,64; 0,95]) och 13,5 % av patienterna som fick dapagliflozin jämfört med 18,4 % som fick placebo upplevde en stor försämring (oddskvot 0,70 [95 % KI 0,55; 0,88]). Andelen patienter med en liten till måttlig förbättring (≥ 13 poäng) eller en stor förbättring (≥ 17 poäng) skilde sig inte åt mellan behandlingsgrupperna.

Hjärtsvikt i studierna DAPA-HF och DELIVER

I en poolad analys av DAPA-HF och DELIVER var risikovoten för dapagliflozin jämfört med placebo för det sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller akutbesök för

hjärtsvikt 0,78 (95 % KI 0,72; 0,85), $p < 0,0001$. Behandlingseffekten var konsekvent i hela LVEF-området, utan dämpning av effekten baserat på LVEF.

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

Kronisk njursjukdom

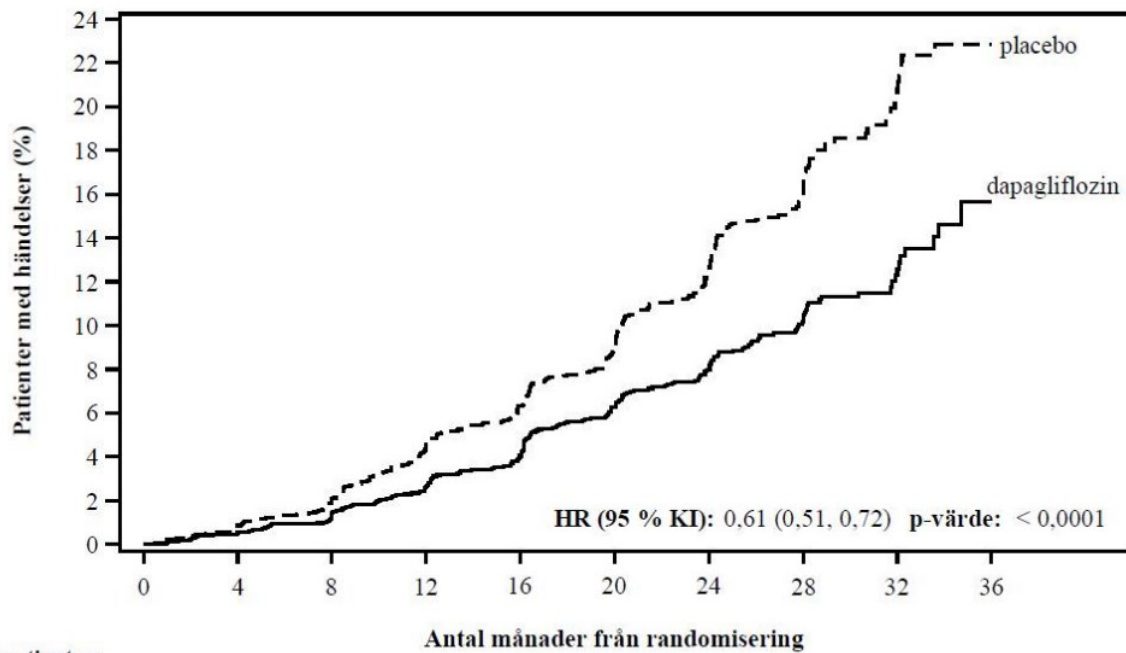
DAPA-CKD-studien (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease) var en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på patienter med kronisk njursjukdom (CKD) med eGFR ≥ 25 till ≤ 75 ml/min/1,73 m² och albuminuri (UACR ≥ 200 och $\leq 5\ 000$ mg/g) för att bestämma effekten av dapagliflozin jämfört med placebo, som tillägg till standardbehandling, på incidensen av det sammansatta effektmåttet bestående av ≥ 50 % varaktig minskning av eGFR, njursjukdom i slutstadiet (ESKD) (definierad som varaktig eGFR < 15 ml/min/1,73 m², kronisk dialysbehandling eller njurtransplantation), kardiovaskulär eller renal död.

Av 4 304 patienter randomiserades 2 152 till dapagliflozin 10 mg och 2 152 till placebo och följdes upp under en mediantid på 28,5 månader. Behandlingen fortsatte om eGFR föll till nivåer under 25 ml/min/1,73 m² under studien och kunde fortsätta i de fall dialys behövdes.

Den genomsnittliga åldern för studiepopulationen var 61,8 år, 66,9 % var män. Vid baslinjen var genomsnittligt eGFR 43,1 ml/min/1,73 m² och median UACR var 949,3 mg/g, 44,1 % av patienterna hade eGFR 30 till < 45 ml/min/1,73 m² och 14,5 % hade eGFR < 30 ml/min/1,73 m². 67,5 % av patienterna hade diabetes mellitus typ 2. Patienterna stod på standardbehandling; 97,0 % av patienterna behandlades med ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB).

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

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



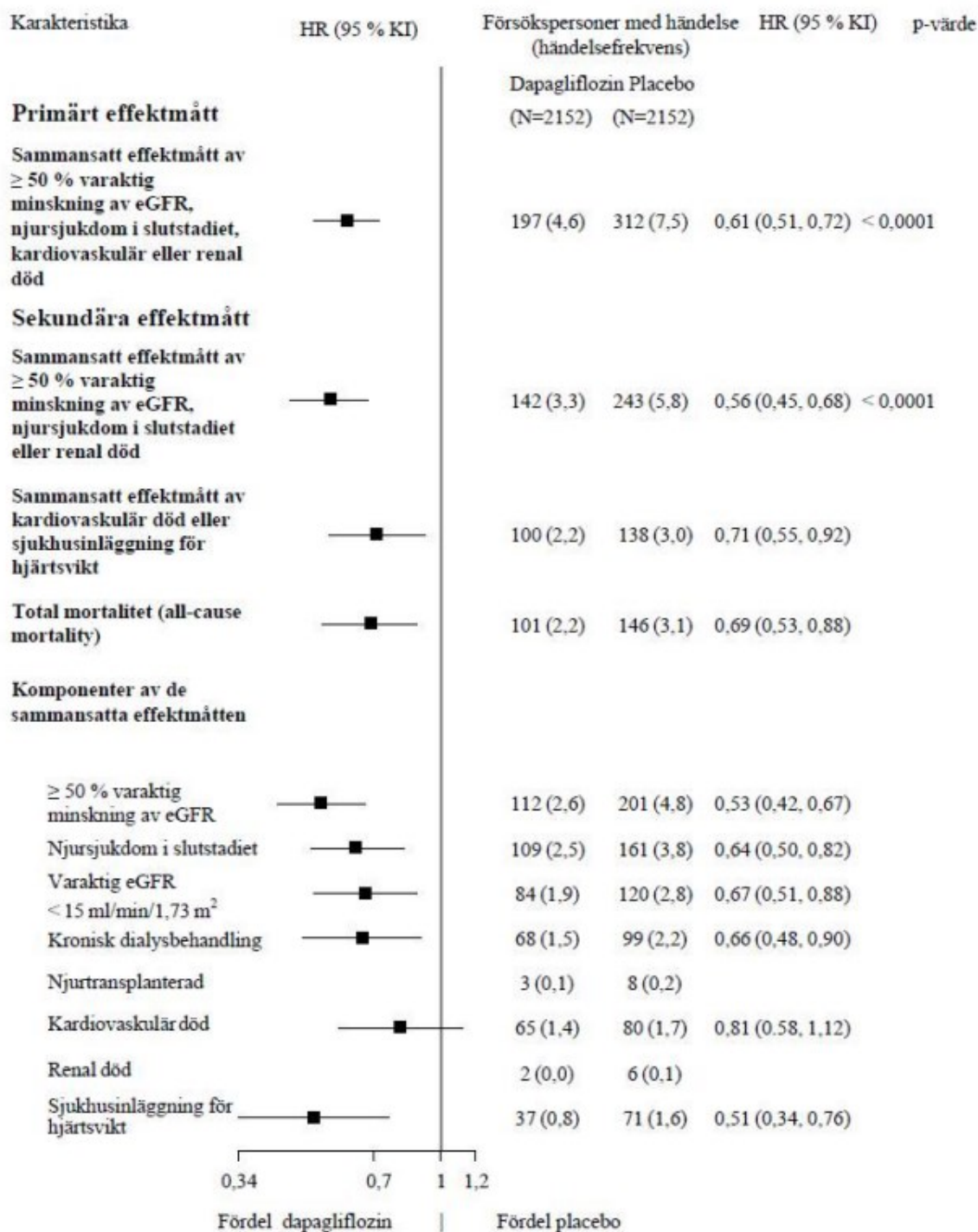
Riskpatienter

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

Riskpatienter är antalet riskpatienter vid periodens början.

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

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



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

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

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

Pediatrik population

Diabetes mellitus typ 2

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

Hjärtsvikt och kronisk njursjukdom

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

Den genomsnittliga terminala halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) för dapagliflozin var 12,9 timmar efter en oral engångsdos av dapagliflozin 10 mg till friska försöksdeltagare. Genomsnittlig total systemisk clearance av dapagliflozin som administrerats intravenöst var 207 ml/min. Dapagliflozin och relaterade metaboliter elimineras i första hand via urinutsöndring med mindre än 2 % som oförändrat dapagliflozin. Efter administrering av en dos 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin återfanns 96 %, varav 75 % i urin och 21 % i faeces. I faeces utsöndrades cirka 15 % av dosen som huvudmetabolit.

Linjäritet

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre (≥ 65 år)

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

Pediatrisk population

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

Kön

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

Etnicitet

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

Kroppsvikt

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKAUPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Hydroxipropylcellulosa
Kros повідon (typ A)
Mikrokristallin cellulosa (typ 102)
Natriumstearylfumarat

Filmdragering

Poly(vinylalkohol)
Makrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar krävs för detta läkemedel.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blistor (OPA/Al/PVC//Al): 14, 28, 30, 98 eller 100 filmdragerade tabletter i en kartong.

Blistor (OPA/Al/PVC//Al), kalenderpack: 14, 28 eller 98 filmdragerade tabletter i en kartong.

Perforerade endosblistor (OPA/Al/PVC//Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 98 x 1 or 100 x 1 filmdragerade tabletter i en kartong.

Perforerade endosblistor (OPA/Al/PVC//Al), kalenderförpackning: 14 x 1, 28 x 1 or 98 x 1 filmdragerade tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 40983

10 mg: 40984

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.12.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.01.2024