

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dapagliflozin Viatris 5 mg filmovertukne tabletter  
Dapagliflozin Viatris 10 mg filmovertukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Dapagliflozin Viatris 5 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 5 mg dapagliflozin.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*  
Hver 5 mg tablet indeholder 24 mg lactose.

### Dapagliflozin Viatris 10 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 10 mg dapagliflozin.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*  
Hver 10 mg tablet indeholder 48 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukket tablet (tablet)

### Dapagliflozin Viatris 5 mg filmovertukne tabletter

Gule, runde, bikonvekse filmovertukne tabletter med en diameter på ca. 7,24 mm, med "5" præget på den ene side og intet på den anden side.

### Dapagliflozin Viatris 10 mg filmovertukne tabletter

Gule, ruderformede, bikonvekse filmovertukne tabletter med dimensionerne ca. 11 × 8 mm, med "10" præget på den ene side og intet på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Type 2-diabetes mellitus

Dapagliflozin Viatris er indiceret til voksne og børn i alderen 10 år og derover til behandling af utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus i tillæg til diæt og motion

- som monoterapi, når metformin ikke anses for velegnet på grund af intolerans.
- som tillægsbehandling til andre lægemidler til behandling af type 2-diabetes.

For studieresultater angående en kombination af behandlinger, virkning på glykæmisk kontrol, kardiovaskulære og renale hændelser og de undersøgte populationer, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

### Hjertesvigt

Dapagliflozin Viatris er indiceret til voksne til behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt.

### Kronisk nyresygdom

Dapagliflozin Viatris er indiceret til behandling af kronisk nyresygdom hos voksne.

## **4.2 Dosering og administration**

### Dosering

#### Type 2-diabetes mellitus

Den anbefalede dosis er 10 mg dapagliflozin én gang dagligt.

Når dapagliflozin anvendes i kombination med insulin eller et  $\beta$ -cellestimulerende middel såsom et sulfonylurinstof, kan det overvejes at give en lavere dosis af insulinet eller det  $\beta$ -cellestimulerende middel for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.5 og 4.8).

#### Hjertesvigt

Den anbefalede dosis er 10 mg dapagliflozin én gang dagligt.

#### Kronisk nyresygdom

Den anbefalede dosis er 10 mg dapagliflozin én gang dagligt.

#### Særlige populationer

##### Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis baseret på nyrefunktionen.

På grund af begrænset erfaring frarådes det at initiere behandling med dapagliflozin hos patienter med  $\text{GFR} < 25 \text{ ml/min}$ .

Hos patienter med type 2-diabetes mellitus er den glukosesænkende virkning af dapagliflozin reduceret, når den glomerulære filtrationshastighed (GFR) er  $< 45 \text{ ml/min}$ , og udebliver sandsynligvis hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Hvis GFR falder til under  $45 \text{ ml/min}$ , skal yderligere glukosesænkende behandling derfor overvejes hos patienter med type 2-diabetes mellitus, hvis der er brug for yderligere glykæmisk kontrol (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

##### Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion anbefales en startdosis på 5 mg. Hvis denne dosis er veltolereret, kan dosis øges til 10 mg (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### Ældre ( $\geq 65$ år)

Der foreligger ingen anbefalinger om dosisjusteringer baseret på alder.

##### Pædiatrisk population

Ingen dosisjustering er nødvendig til behandling af type 2-diabetes mellitus hos børn i alderen 10 år og derover (se pkt. 5.1 og 5.2). Der foreligger ingen data for børn under 10 år.

Dapagliflozins sikkerhed og virkning til behandling af hjertesvigt eller til behandling af kronisk nyresygdom hos børn  $< 18$  år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

## Administration

Dapagliflozin Viatris kan tages oralt én gang dagligt på et hvilket som helst tidspunkt af dagen med eller uden mad. Tabletterne skal sluges hele. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

Dapagliflozin må ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes mellitus (se "Diabetisk ketoacidose" i pkt. 4.4).

#### Nedsat nyrefunktion

På grund af begrænset erfaring frarådes det at initiere behandling med dapagliflozin hos patienter med GFR < 25 ml/min.

Den glukosesænkende virkning af dapagliflozin afhænger af nyrefunktionen og er reduceret hos patienter med GFR < 45 ml/min og udebliver sandsynligvis hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

I et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus med moderat nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min) oplevede en større andel af de patienter, der blev behandlet med dapagliflozin, bivirkninger i form af en stigning i kreatinin, fosfat, parathyroideahormon (PTH) og hypotension sammenlignet med placebo.

#### Nedsat leverfunktion

Der er begrænset erfaring fra kliniske studier med patienter med nedsat leverfunktion. Eksponeringen for dapagliflozin er forhøjet hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Anvendelse til patienter med risiko for volumendepletering og/eller hypotension

Dapagliflozins virkningsmekanisme øger diuresen, hvilket kan medføre det moderate blodtryksfald, der er observeret i kliniske studier (se pkt. 5.1). Det kan være mere udtalt hos patienter med meget høje koncentrationer af glukose i blodet.

Dapagliflozin bør anvendes med forsigtighed til patienter, hvor det blodtryksfald, som lægemidlet kan fremkalde, kan udgøre en risiko for patienten. Dette gælder patienter i antihypertensiv behandling og med hypotension i anamnesen samt ældre patienter.

I tilfælde af tilstødende lidelser, der kan føre til volumendepletering (f.eks. mave-tarm-sygdom), monitoreres nøje for væskestatus (f.eks. objektiv undersøgelse, blodtryksmålinger, laboratorieprøver inklusive hæmatokrit og elektrolytter). Midlertidig afbrydelse af behandlingen med dapagliflozin anbefales hos patienter, som udvikler volumendepletering (se pkt. 4.8).

#### Diabetisk ketoacidose

Sjældne tilfælde af diabetisk ketoacidose (DKA), herunder livstruende og letale tilfælde, er blevet rapporteret hos patienter behandlet med natrium-glukose co-transporter 2 (SGLT2)-hæmmere, herunder dapagliflozin. I en række tilfælde var præsentationen af tilstanden atypisk med kun moderat forhøjede blodglukoseværdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl).

Risikoen for diabetisk ketoacidose skal overvejes i tilfælde af ikke-specifikke symptomer, såsom kvalme, opkastning, anoreksi, abdominalsmerter, udtalt tørst, vejrtrækningsbesvær, konfusion, usædvanlig træthed eller søvnighed. Patienterne skal straks vurderes for ketoacidose, hvis disse symptomer opstår, uanset blodglukoseniveau.

Hos patienter, hvor DKA mistænkes eller diagnosticeres, skal behandlingen med dapagliflozin straks stoppes.

Behandlingen bør afbrydes hos patienter, som hospitalsindlægges på grund af større operationer eller alvorlige akutte sygdomme. Det anbefales, at disse patienter overvåges for ketonstoffer. Niveaulet af ketonstoffer bør måles i blodet snarere end i urinen. Behandlingen med dapagliflozin kan genoptages, når ketonstofværdierne er normale, og patientens tilstand er stabiliseret.

Inden behandlingen med dapagliflozin påbegyndes, skal faktorer i patientens anamnese, der kan prædisponere for ketoacidose, vurderes.

Patienter, der kan have højere risiko for DKA, omfatter patienter med lav beta-cellefunktionsreserve (f.eks. type 2-diabetespatienter med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) og patienter med pankreatitis i anamnesen), patienter med tilstande, der fører til begrænset fødeindtag eller alvorlig dehydrering, patienter for hvem insulindoserne er reduceret, og patienter med øget insulinbehov på grund af akut medicinsk sygdom, kirurgi eller alkoholmisbrug. SGLT2-hæmmere bør anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Genstart af behandling med SGLT2-hæmmer hos patienter, der oplever en DKA under behandling med SGLT2-hæmmer, frarådes, medmindre en anden klar udløsende faktor identificeres og løses. I studier af type 1-diabetes mellitus med dapagliflozin blev DKA rapporteret med hyppigheden almindelig. Dapagliflozin bør ikke anvendes til behandling af patienter med type 1-diabetes.

#### Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)

Efter markedsføring er der rapporteret om tilfælde af nekrotiserende fasciitis i perineum (også kendt som Fourniers gangræn) hos kvindelige og mandlige patienter, der behandles med SGLT2-hæmmere (se pkt. 4.8). Dette er en sjælden, men alvorlig og potentielt livstruende hændelse, der kræver hurtig operation og antibiotisk behandling.

Patienter skal have besked på at søge lægehjælp, hvis de oplever en kombination af smerter, ømhed, erytem eller hævelse i området omkring kønsdelene eller mellemkødet med feber eller utilpashed. Vær opmærksom på, at såvel urogenitale infektioner som abscesser i mellemkødet kan optræde før forekomst af nekrotiserende fasciitis. Hvis der er mistanke om Fourniers gangræn, bør Dapagliflozin Viatris seponeres, og øjeblikkelig behandling (herunder antibiotika og kirurgisk debridement) bør iværksættes.

#### Urinvejsinfektioner

Udskillelse af glukose i urinen kan være forbundet med en øget risiko for urinvejsinfektioner; derfor bør en midlertidig afbrydelse af behandlingen med dapagliflozin overvejes ved behandling af pyelonefritis eller urosepsis.

#### Ældre (≥ 65 år)

Ældre patienter kan have en øget risiko for volumendepletering og en større sandsynlighed for at være i behandling med diuretika.

Ældre patienter har større sandsynlighed for at have nedsat nyrefunktion og/eller for at være i behandling med antihypertensiva, der kan medføre ændringer i nyrefunktionen, såsom ACE-hæmmere og angiotensin-II type I receptorblokkere (ARB).

Der gælder de samme anbefalinger relateret til nyrefunktionen for ældre patienter som for alle andre patienter (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

#### Hjertesvigt

Erfaringer med dapagliflozin i NYHA-klasse IV er begrænsede.

#### Infiltrativ kardiomyopati

Patienter med infiltrativ kardiomyopati er ikke undersøgt.

#### Kronisk nyresygdom

Der er ingen erfaring med dapagliflozin til behandling af kronisk nyresygdom hos patienter uden diabetes, som ikke har albuminuri. Patienter med albuminuri kan have større gavn af behandling med dapagliflozin.

#### Forhøjet hæmatokrit

Forhøjet hæmatokrit er blevet observeret ved behandling med dapagliflozin (se pkt. 4.8). Patienter med udtalte stigninger i hæmatokrit bør monitoreres og undersøges for underliggende hæmatologisk sygdom.

#### Amputation af underekstremitet

Der er blevet observeret en stigning i antallet af amputationer af en underekstremitet (primært af en tå) i kliniske langtidsstudier af type 2-diabetes mellitus med SGLT2-hæmmere. Det er ukendt, om dette er en klasseeffekt. Det er vigtigt at informere patienter med diabetes om rutinemæssig forebyggende fodpleje.

#### Laboratorieanalyser af urinprøver

På grund af lægemidlets virkningsmekanisme vil patienter, der tager Dapagliflozin Viatris, få et positivt analyseresultat for glukose i urinen.

#### Dapagliflozin Viatris indeholder lactose

Tabletterne indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, total lactasemangel eller glukose-galactosemalabsorption.

#### Dapagliflozin Viatris indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

#### Farmakodynamisk interaktion

##### Diuretika

Dapagliflozin kan øge den diuretiske virkning fra thiazid og loop-diuretika, hvilket kan øge risikoen for dehydrering og hypotension (se pkt. 4.4).

##### Insulin og $\beta$ -cellestimulerende midler

Insulin og  $\beta$ -cellestimulerende midler såsom sulfonylurinstoffer kan medføre hypoglykæmi. Det kan derfor være nødvendigt at give en lavere dosis af insulinet eller det  $\beta$ -cellestimulerende middel for at

reducere risikoen for hypoglykæmi ved anvendelse i kombination med dapagliflozin til patienter med type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 og 4.8).

#### Farmakokinetisk interaktion

Dapagliflozins metabolisme foregår primært via glukuronidkonjugering medieret af UDP-glukuronyl-transferase-1A9 (UGT1A9).

I *in vitro*-studier medførte dapagliflozin hverken hæmning af CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 eller induktion af CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Dapagliflozin forventes således ikke at ændre den metaboliske clearance af samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer.

#### Virkning af andre lægemidler på dapagliflozin

Interaktionsstudier udført på raske forsøgspersoner hovedsageligt med enkeltdosisdesign tyder på, at farmakokinetikken af dapagliflozin ikke ændres af metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibose, hydrochlorthiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin.

Efter samtidig administration af dapagliflozin og rifampicin (induktor af forskellige aktive enzymer til transport og metabolisme af lægemiddelsekster) sås 22 % fald i systemisk eksponering for dapagliflozin (AUC), men uden klinisk væsentlig påvirkning af glukoseudskillelsen i døgnurin. Dosisjustering er ikke nødvendig. Der forventes ingen klinisk relevant virkning ved samtidig brug af andre induktorer (f.eks. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

Efter samtidig administration af dapagliflozin og mefenamsyre (en UGT1A9-hæmmer) sås 55 % stigning i systemisk eksponering for dapagliflozin, men uden en klinisk væsentlig påvirkning af glukoseudskillelsen i døgnurin. Dosisjustering er ikke nødvendig.

#### Virkning af dapagliflozin på andre lægemidler

Dapagliflozin kan øge udskillelsen af lithium gennem nyrerne, hvilket kan sænke lithiumniveauet i blodet. Serumkoncentrationen af lithium skal monitoreres mere hyppigt efter påbegyndelse af dapagliflozin og dosisændringer. Henvi patienten til den læge, der ordinerer lithium, med henblik på monitorering af lithiumkoncentrationen i serum.

I interaktionsstudier med raske forsøgspersoner hovedsageligt med enkeltdosisdesign ændrede dapagliflozin ikke farmakokinetikken af metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydrochlorthiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (et P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, et CYP2C9-substrat) eller de antikoagulerende virkninger af warfarin, målt ud fra INR-værdi. En kombination af en enkeltdosis dapagliflozin 20 mg og simvastatin (et CYP3A4-substrat) resulterede i en 19 % stigning i AUC for simvastatin og en 31 % stigning i AUC for simvastatinsyre. De højere simvastatin- og simvastatinsyre-eksponeringer betragtes ikke som klinisk relevante.

#### Interferens med 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)-assay

Overvågning af glykæmisk kontrol med 1,5-AG-assay frarådes, da måling af 1,5-AG er upålidelig til vurdering af den glykæmiske kontrol hos patienter, som tager SGLT2-hæmmere. Brug af alternative metoder til overvågning af den glykæmiske kontrol anbefales.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af dapagliflozin til gravide kvinder. Studier med rotter har påvist toksicitet for udviklingen af nyrerne i den tidsperiode, der svarer til andet og tredje trimester af menneskets graviditet (se pkt. 5.3). Derfor frarådes det at anvende dapagliflozin i løbet af det andet og tredje trimester af graviditeten.

Når der konstateres graviditet, bør behandling med dapagliflozin seponeres.

### Amning

Det er ukendt, om dapagliflozin og/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at dapagliflozin/metabolitter udskilles i mælk, såvel som farmakologisk fremkaldte virkninger på diende afkom (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Dapagliflozin må ikke anvendes under amning.

### Fertilitet

Virkningen af dapagliflozin på fertiliteten hos mennesker er ikke undersøgt. Hos rotter af begge køn viste dapagliflozin ingen virkninger på fertiliteten ved nogen af de testede doser.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Dapagliflozin Viatrix påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør advares om risikoen for hypoglykæmi, når dapagliflozin anvendes i kombination med et sulfonylurinstof eller insulin.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

#### Type 2-diabetes mellitus

I de kliniske studier med type 2-diabetes er mere end 15.000 patienter blevet behandlet med dapagliflozin.

Den primære vurdering af sikkerhed og tolerabilitet blev udført i en planlagt puljet analyse af 13 placebokontrollerede studier af kort varighed (op til 24 uger) med 2.360 forsøgspersoner, der blev behandlet med dapagliflozin 10 mg, og 2.295 der blev behandlet med placebo.

I studiet af kardiovaskulære resultater med dapagliflozin med type 2-diabetes mellitus (DECLARE-studiet, se pkt. 5.1) fik 8.574 patienter dapagliflozin 10 mg, og 8.569 fik placebo med en median eksponeringsvarighed på 48 måneder. I alt var der 30.623 patientårs eksponering af dapagliflozin.

Den hyppigste bivirkning på tværs af de kliniske studier var genitale infektioner.

#### Hjertesvigt

I et studie af dapagliflozins kardiovaskulære virkning hos patienter med hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion (DAPA-HF-studiet) blev 2.368 patienter behandlet med dapagliflozin 10 mg og 2.368 patienter med placebo med en median eksponeringsvarighed på 18 måneder. I et studie af dapagliflozins kardiovaskulære virkning hos patienter med hjertesvigt med bevaret ejektionsfraktion > 40 % (DELIVER) blev 3.126 patienter behandlet med dapagliflozin 10 mg og 3.127 patienter med placebo i en median eksponeringstid på 27 måneder. Patientpopulationen omfattede patienter med type 2-diabetes mellitus og uden diabetes og patienter med  $\text{eGFR} \geq 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Patientpopulationen omfattede patienter med type 2-diabetes mellitus og uden diabetes og patienter med  $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .



Den samlede sikkerhedsprofil for dapagliflozin hos patienter med hjertesvigt var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for dapagliflozin.

#### Kronisk nyresygdom

I et studie af dapagliflozins renale virkning hos patienter med kronisk nyresygdom (DAPA-CKD), blev 2.149 patienter behandlet med dapagliflozin 10 mg og 2.149 patienter med placebo med en median eksponeringsvarighed på 27 måneder. Patientpopulationen omfattede patienter med type 2-diabetes mellitus og uden diabetes med eGFR  $\geq 25$  til  $\leq 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, og albuminuri (urinalbumin til kreatinin-ratio [UACR]  $\geq 200$  og  $\leq 5.000$  mg/g). Behandlingen fortsatte, hvis eGFR faldt til niveauer, der var under 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Den samlede sikkerhedsprofil for dapagliflozin hos patienter med kronisk nyresygdom var i overensstemmelse med dapagliflozins kendte sikkerhedsprofil.

#### Bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er identificeret i de placebokontrollerede kliniske studier og overvågning efter markedsføring. Ingen af dem blev påvist at være dosisrelaterede. De nedenfor anførte bivirkninger er klassificeret efter hyppighed og systemorganklasse (SOC). Hyppighedskategorier inddeles efter følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1. Bivirkninger i placebokontrollerede kliniske studier<sup>a</sup> og erfaring efter markedsføring**

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig*	Ikke almindelig**	Sjælden	Meget sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme		Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner <sup>*,b,c</sup> Urinvejsinfektion <sup>*,b,d</sup>	Svampeinfektion <sup>**</sup>		Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn) <sup>b,i</sup>
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi (ved samtidig anvendelse af SU eller insulin) <sup>b</sup>		Volumendeplet ering <sup>b,e</sup> Tørst <sup>**</sup>	Diabetisk ketoacidose (når anvendt til type 2-diabetes mellitus) <sup>b,i,k</sup>	
Nervesystemet		Svimmelhed			
Mave-tarmkanalen			Forstoppelse <sup>**</sup> Mundtørhed <sup>1**</sup>		
Hud og subkutane væv		Udslæt <sup>j</sup>			Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv		Rygsmærter <sup>*</sup>			
Nyrer og urinveje		Dysuri Polyuri <sup>*,f</sup>	Nykturi <sup>**</sup>		Tubulointerstitiel nefritis
Det reproduktive system og mammae			Vulvovaginal pruritus <sup>**</sup> Genital pruritus <sup>**</sup>		
Undersøgelser		Forhøjet hæmatokrit <sup>g</sup> Nedsat renal kreatininclearance under initial behandling <sup>b</sup> Dyslipidæmi <sup>h</sup>	Forhøjet kreatinin i blodet under initial behandling <sup>**,b</sup> Øget urinstof i blodet <sup>**,b</sup> Vægttab <sup>**</sup>		

- <sup>a</sup> Tabellen viser op til 24 ugers (korttids)data, uanset om patienten fik andre lægemidler som rescue pga. hyperglykæmi.
- <sup>b</sup> Se det tilsvarende punkt herunder for yderligere oplysninger.
- <sup>c</sup> Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner omfatter de foruddefinerede foretrukne termer: vulvovaginal mykotisk infektion, vaginal infektion, balanitis, genital svampeinfektion, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginitis, balanitis candida, genital candidiasis, genital infektion, genital mandlig infektion, penisinfektion, vulvitis, bakterieinfektion i skeden, vulva-absces.
- <sup>d</sup> Urinvejsinfektion omfatter følgende foretrukne termer, anført efter rapporteret hyppighed: Urinvejsinfektion, blærebetændelse, urinvejsinfektion forårsaget af Escherichia, genito-urinvejsinfektion, pyelonefritis, trigonitis, uretritis, nyreinfektion og prostatitis.
- <sup>e</sup> Volumendepletering omfatter de foruddefinerede foretrukne termer: dehydrering, hypovolæmi, hypotension.
- <sup>f</sup> Polyuri inkluderer de foretrukne termer: pollakisuri, polyuri, øget urinproduktion.
- <sup>g</sup> Den gennemsnitlige procentvise ændring i hæmatokrit fra *baseline* var 2,30 % for dapagliflozin 10 mg *versus* -0,33 % for placebo. Hæmatokritværdier > 55 % blev rapporteret hos 1,3 % af forsøgspersonerne behandlet med 10 mg dapagliflozin *versus* 0,4 % for placebo.
- <sup>h</sup> Den gennemsnitlige procentvise ændring fra *baseline* for dapagliflozin 10 mg *versus* placebo var hhv.: Total kolesterol 2,5 % *versus* 0,0 %; HDL-kolesterol 6,0 % *versus* 2,7 %; LDL-kolesterol 2,9 % *versus* -1,0 %; triglycerider -2,7 % *versus* -0,7 %.
- <sup>i</sup> Se pkt. 4.4.
- <sup>j</sup> Bivirkning identificeret ved overvågning efter markedsføring. Udslæt inkluderer følgende foretrukne termer opstillet efter hyppighed i kliniske studier: udslæt, generaliseret udslæt, kløende udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, pustuløst udslæt, vesikulært udslæt og erytematøst udslæt. I aktive og placebokontrollerede kliniske studier (dapagliflozin, N = 5 936, alle kontroller, N = 3 403) var hyppigheden af udslæt den samme for henholdsvis dapagliflozin (1,4 %) og alle kontroller (1,4 %).
- <sup>k</sup> Rapporteret i studier med kardiovaskulære resultater hos patienter med type 2-diabetes (DECLARE). Hyppigheden er baseret på årlig rate.
- \* Rapporteret hos  $\geq 2$  % af forsøgspersonerne og hos  $\geq 1$  % flere og mindst 3 forsøgspersoner flere behandlet med dapagliflozin 10 mg end med placebo.
- \*\* Rapporteret af investigator som muligvis relaterede, sandsynligvis relaterede eller relaterede til studiebehandlingen og rapporteret hos  $\geq 0,2$  % af forsøgspersonerne, og hos  $\geq 0,1$  % flere og mindst 3 forsøgspersoner flere behandlet med dapagliflozin 10 mg end med placebo.

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner

I de 13 puljede sikkerhedsstudier blev der rapporteret vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner hos 5,5 % og 0,6 % af de forsøgspersoner, som fik behandling med henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. De fleste infektioner var lette til moderate, og forsøgspersonerne responderede på standardbehandling og var sjældent nødt til at stoppe behandlingen med dapagliflozin. Disse infektioner sås hyppigere hos kvinder (hhv. 8,4 % og 1,2 % for dapagliflozin og placebo), og forsøgspersoner med tidligere infektion var mere tilbøjelige til at få en recidiverende infektion.

I DECLARE-studiet var antallet af patienter med alvorlige bivirkninger i form af genitale infektioner lavt og ligeligt fordelt: 2 patienter i hhv. gruppen med dapagliflozin og placebo.

I DAPA-HF-studiet rapporterede ingen patienter om alvorlige bivirkninger i form af genitale infektioner i dapagliflozin-gruppen og én i placebogruppen. Der var 7 (0,3 %) patienter med bivirkninger, der førte til seponering på grund af genitale infektioner i dapagliflozin-gruppen, og ingen i placebogruppen. I DELIVER-studiet rapporterede én patient (< 0,1 %) i hver behandlingsgruppe om en alvorlig bivirkning i form af genitale infektioner. Der var 3 (0,1 %) patienter med bivirkninger, der førte til seponering på grund af genitale infektioner i dapagliflozin-gruppen, og ingen i placebogruppen.

I DAPA-CKD-studiet var der 3 (0,1 %) patienter med alvorlige bivirkninger i form af genitale infektioner i dapagliflozin-gruppen og ingen i placebogruppen. Der var 3 (0,1 %) patienter med bivirkninger, der førte til seponering på grund af genitale infektioner i dapagliflozin-gruppen og ingen i placebogruppen. Alvorlige bivirkninger i form af genitale infektioner eller bivirkninger, der førte til seponering på grund af genitale infektioner, blev ikke rapporteret for nogen patienter uden diabetes.

Der er indberettet tilfælde af fimose/erhvervet fimose samtidig med genitale infektioner, og i nogle tilfælde var omskæring nødvendig.

### Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)

Der blev rapporteret tilfælde af Fourniers gangræn efter markedsføring hos patienter, der tog SGLT2-hæmmere, herunder dapagliflozin (se pkt. 4.4).

I DECLARE-studiet, som inkluderede 17.160 patienter med type 2-diabetes mellitus og en median eksponeringstid på 48 måneder, blev der rapporteret i alt 6 tilfælde af Fourniers gangræn, et i den dapagliflozin-behandlede gruppe og 5 i placebogruppen.

### Hypoglykæmi

Hyppigheden af hypoglykæmi afhæng af den type baggrundsbehandling, der blev anvendt i de kliniske studier med diabetes mellitus.

Ved studier af dapagliflozin som monoterapi, som tillægsbehandling til metformin eller som tillægsbehandling til sitagliptin (med eller uden metformin), var hyppigheden af mindre alvorlige tilfælde af hypoglykæmi omtrent den samme (< 5 %) i alle behandlingsgrupper, inklusive placebo, ved op til 102 ugers behandling. Alvorlige tilfælde af hypoglykæmi var ikke almindelige, og de var sammenlignelige i alle grupper behandlet med dapagliflozin og placebo. Studier af tillægsbehandling med sulfonylurinstof og tillægsbehandling med insulin viste en større forekomst af hypoglykæmi (se pkt. 4.5).

I et studie med tillægsbehandling til glimepirid blev der i uge 24 og 48 hyppigere rapporteret mindre alvorlige tilfælde af hypoglykæmi i den gruppe, der blev behandlet med dapagliflozin 10 mg plus glimepirid (6,0 % hhv. 7,9 %), end i den gruppe, der fik placebo plus glimepirid (2,1 % hhv. 2,1 %).

I et studie med tillægsbehandling til insulin blev der rapporteret om tilfælde af svær hypoglykæmi hos 0,5 % og 1,0 % af de forsøgspersoner, som fik dapagliflozin 10 mg og insulin, i henholdsvis uge 24 og 104, og hos 0,5 % af de forsøgspersoner, som fik placebo og insulin, i uge 24 og 104. I uge 24 og 104 blev der rapporteret mindre alvorlige hændelser med hypoglykæmi hos henholdsvis 40,3 % og 53,1 % af de forsøgspersoner, der fik dapagliflozin 10 mg og insulin, og hos 34,0 % og 41,6 % af de forsøgspersoner, der fik placebo og insulin.

I et studie med tillægsbehandling til metformin og et sulfonylurinstof i op til 24 uger blev der ikke rapporteret nogen tilfælde af svær hypoglykæmi. Der blev rapporteret lettere tilfælde af hypoglykæmi hos 12,8 % af de forsøgspersoner, som fik dapagliflozin 10 mg plus metformin og et sulfonylurinstof, og hos 3,7 % af de forsøgspersoner, som fik placebo plus metformin og et sulfonylurinstof.

I DECLARE-studiet blev der ikke observeret nogen øget risiko for svær hypoglykæmi i dapagliflozinbehandling i sammenligning med placebo. Alvorlige tilfælde af hypoglykæmi blev rapporteret hos 58 (0,7 %) patienter, som blev behandlet med dapagliflozin, og hos 83 (1,0 %) patienter, som blev behandlet med placebo.

I DAPA-HF-studiet blev der rapporteret om alvorlige hændelser i form af hypoglykæmi hos 4 (0,2 %) af patienterne i både dapagliflozin- og placebogrupperne. I DELIVER-studiet blev der rapporteret om alvorlige hændelser i form af hypoglykæmi hos 6 (0,2 %) patienter i dapagliflozingruppen og 7 (0,2 %) i placebogruppen. Alvorlige hændelser i form af hypoglykæmi blev kun observeret hos patienter med type 2-diabetes mellitus.

I DAPA-CKD-studiet blev der rapporteret om alvorlige bivirkninger i form af hypoglykæmi hos 14 (0,7 %) af patienterne i dapagliflozin-gruppen og 28 (1,3 %) patienter i placebogruppen, og dette blev kun observeret hos patienter med type 2-diabetes mellitus.

### Volumendepletering

I de 13 puljede sikkerhedsstudier blev der rapporteret bivirkninger, der tydede på volumendepletering (inklusive indberetninger om dehydrering, hypovolæmi eller hypotension), hos 1,1 % og 0,7 % af de forsøgspersoner, som fik behandling med henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Alvorlige bivirkninger indtraf hos < 0,2 % af forsøgspersonerne jævnt fordelt mellem dapagliflozin 10 mg og placebo (se pkt. 4.4).

I DECLARE-studiet var antallet af patienter med bivirkninger, der tydede på volumendepletering, ligeligt fordelt mellem de to behandlingsgrupper: 213 (2,5 %) og 207 (2,4 %) i henholdsvis dapagliflozin- og placebogruppen. Der blev rapporteret om alvorlige bivirkninger hos 81 (0,9 %) og 70 (0,8 %) i henholdsvis dapagliflozin- og placebogruppen. Bivirkningerne var generelt ligeligt fordelt mellem behandlingsgrupperne på tværs af undergrupperne af alder, brug af diuretika, blodtryk og brug af angiotensinkonverterende enzym-hæmmere (ACE-I)/ angiotensin II type 1-receptorblokkere (ARB). Hos patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ved *baseline* var der 19 hændelser med alvorlige bivirkninger, der tydede på volumendepletering, i dapagliflozin-gruppen og 13 hændelser i placebogruppen.

I DAPA-HF-studiet var antallet af patienter med hændelser, der tydede på volumendepletering, 170 (7,2 %) i dapagliflozin-gruppen og 153 (6,5 %) i placebogruppen. Der var færre patienter med alvorlige symptomer, der tydede på volumendepletering i dapagliflozin-gruppen (23 [1,0 %]) sammenlignet med placebogruppen (38 [1,6 %]). Resultaterne var ens uanset tilstedeværelsen af diabetes ved *baseline* og *baseline*-eGFR. I DELIVER-studiet var antallet af patienter med alvorlige hændelser med symptomer, der tydede på volumendepletering, 35 (1,1 %) i dapagliflozin-gruppen og 31 (1,0 %) i placebogruppen.

I DAPA-CKD-studiet var antallet af patienter med bivirkninger, der tydede på volumendepletering, 120 (5,6 %) i dapagliflozin-gruppen og 84 (3,9 %) i placebogruppen. Der var 16 (0,7 %) patienter med alvorlige hændelser i form af symptomer, der tydede på volumendepletering, i dapagliflozin-gruppen og 15 (0,7 %) patienter i placebogruppen.

#### Diabetisk ketoacidose ved type 2-diabetes mellitus

I DECLARE-studiet med en median eksponeringstid på 48 måneder blev der rapporteret om bivirkninger i form af DKA hos 27 patienter i den gruppe, som fik dapagliflozin 10 mg, og hos 12 patienter i placebogruppen. Bivirkningerne forekom ligeligt fordelt over studieperioden. Af de 27 patienter med DKA-bivirkninger i dapagliflozin-gruppen fik 22 insulinbehandling samtidig med bivirkningens opståen. Fremskydende faktorer for DKA var som forventet i type 2-diabetes mellitus-populationen (se pkt. 4.4).

I DAPA-HF-studiet blev der rapporteret om hændelser med DKA hos 3 patienter med type 2-diabetes mellitus i dapagliflozin-gruppen og ingen i placebogruppen. I DELIVER-studiet blev der rapporteret om hændelser med DKA hos 2 patienter med type 2-diabetes mellitus i dapagliflozin-gruppen og ingen i placebogruppen.

I DAPA-CKD-studiet blev der ikke rapporteret om bivirkninger med DKA hos nogen patienter i dapagliflozin-gruppen og hos 2 patienter med type 2-diabetes mellitus i placebogruppen.

#### Urinvejsinfektioner

I de 13 puljede sikkerhedsstudier blev urinvejsinfektioner hyppigere rapporteret for dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo (4,7 % *versus* 3,5 %, se pkt. 4.4). De fleste infektioner var lette til moderate, og forsøgspersonerne responderede på standardbehandling og var sjældent nødt til at stoppe behandlingen med dapagliflozin. Disse infektioner sås hyppigere hos kvinder, og forsøgspersoner med tidligere infektion var mere tilbøjelige til at få en recidiverende infektion.

I DECLARE-studiet blev alvorlige bivirkninger i form af urinvejsinfektioner rapporteret mindre hyppigt for dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo; henholdsvis 79 (0,9 %) hændelser *versus* 109 (1,3 %) hændelser.

I DAPA-HF-studiet var antallet af patienter med alvorlige bivirkninger af urinvejsinfektioner 14 (0,6 %) i dapagliflozin-gruppen og 17 (0,7 %) i placebogruppen. Der var 5 (0,2 %) patienter med bivirkninger, der førte til seponering på grund af urinvejsinfektioner, i hver af dapagliflozin- og placebogrupperne. I DELIVER-studiet var antallet af patienter med alvorlige bivirkninger af urinvejsinfektioner 41 (1,3 %) i dapagliflozin-gruppen og 37 (1,2 %) i

placebogruppen. Der var 13 (0,4 %) patienter med bivirkninger, der førte til seponering på grund af urinvejsinfektioner i dapagliflozin-gruppen og 9 (0,3 %) i placebogruppen.

I DAPA-CKD-studiet var antallet af patienter med alvorlige bivirkninger i form af urinvejsinfektioner 29 (1,3 %) i dapagliflozin-gruppen og 18 (0,8 %) i placebogruppen. Der var 8 (0,4 %) patienter med bivirkninger, der førte til seponering på grund af urinvejsinfektioner, i dapagliflozin-gruppen og 3 (0,1 %) i placebogruppen. Antallet af patienter uden diabetes, som rapporterede alvorlige bivirkninger i form af urinvejsinfektioner eller bivirkninger, der førte til seponering på grund af urinvejsinfektioner, var tilsvarende i behandlingsgrupperne (6 [0,9 %] *versus* 4 [0,6 %] for alvorlige bivirkninger og 1 [0,1 %] *versus* 0 for bivirkninger, der førte til seponering, i henholdsvis dapagliflozin- og placebogruppen).

#### Øget kreatinin

Bivirkninger relateret til øget kreatinin blev grupperet (f.eks. nedsat renal kreatininclearance, nedsat nyrefunktion, øget kreatinin i blodet og nedsat glomerulær filtrationshastighed). I sikkerhedspuljen med 13 studier blev denne type bivirkninger rapporteret hos 3,2 % og 1,8 % af patienter, der fik dapagliflozin 10 mg hhv. placebo. Hos patienter med normal eller let nedsat nyrefunktion (*baseline*-eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) blev denne type bivirkninger set hos 1,3 % og 0,8 % af patienter, der fik dapagliflozin 10 mg hhv. placebo. Disse reaktioner var mere almindelige hos patienter med *baseline*-eGFR  $\geq 30$  og  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,5 % dapagliflozin 10 mg *versus* 9,3 % placebo).

Yderligere undersøgelse af patienter, som havde bivirkninger relateret til nyrerne, viste, at de fleste havde en ændring i serumkreatinin på  $\leq 44$  mikromol/l ( $\leq 0,5$  mg/dl) fra *baseline*. Stigningen i kreatinin var generelt forbigående ved kontinuerlig behandling eller reversibel efter seponering af behandlingen.

I DECLARE-studiet, der inkluderede ældre patienter og patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), faldt eGFR over tid i begge behandlingsgrupper. Efter 1 år var middel eGFR en smule lavere, og efter 4 år var middel eGFR en smule højere i dapagliflozin-gruppen sammenlignet med placebogruppen.

I DAPA-HF- og DELIVER-studierne faldt eGFR over tid i både dapagliflozin-gruppen og placebogruppen. I DAPA-HF var det initiale gennemsnitlige fald af eGFR -4,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i dapagliflozin-gruppen og -1,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i placebogruppen. Efter 20 måneder var ændringerne fra *baseline* i eGFR tilsvarende mellem behandlingsgrupperne: -5,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> for dapagliflozin og -4,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> for placebo. I DELIVER var faldet i gennemsnitlig eGFR efter én måned -3,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i dapagliflozin-gruppen og -0,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i placebogruppen. Efter 24 måneder var ændringerne fra *baseline* i eGFR ens mellem behandlingsgrupperne: -4,2 ml/min/ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i dapagliflozin-gruppen og -3,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i placebogruppen.

I DAPA-CKD-studiet faldt eGFR over tid i både dapagliflozin-gruppen og placebogruppen. Det initiale (dag 14) fald i gennemsnitlig eGFR var -4,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i dapagliflozin-gruppen og -0,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i placebogruppen. Efter 28 måneder var ændringerne fra *baseline* i eGFR -7,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> for dapagliflozin-gruppen og -8,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i placebogruppen.

#### Pædiatrisk population

Dapagliflozins sikkerhedsprofil blev observeret i et klinisk studie med børn i alderen 10 år og derover med type 2-diabetes mellitus (se pkt. 5.1) og lignede den, der blev observeret i studierne hos voksne.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Dapagliflozin viste ingen toksicitet hos raske forsøgspersoner ved orale enkeltdoser op til 500 mg (50 gange den maksimale anbefalede humane dosis). Disse forsøgspersoner havde påviselig glukose i urinen i en dosisrelateret periode (mindst 5 dage for dosis på 500 mg) uden nogen indberetninger om dehydrering, hypotension eller elektrolytubalance og uden klinisk relevant virkning på QTc-interval. Hyppigheden af hypoglykæmi var den samme som med placebo. I kliniske studier, hvor doser én gang dagligt på op til 100 mg (10 gange den maksimale anbefalede humane dosis) blev administreret til raske forsøgspersoner og forsøgspersoner med type 2-diabetes i 2 uger, var hyppigheden af hypoglykæmi en anelse højere end ved placebo og var ikke dosisrelateret. Hyppigheden af bivirkninger inklusive dehydrering eller hypotension var de samme som ved placebo, og der var ingen klinisk relevante dosisrelaterede ændringer i laboratorieparametre, inklusive serumelektrolytter og biomarkører for nyrefunktion.

I tilfælde af en overdosis skal der iværksættes passende understøttende behandling i henhold til patientens kliniske status. Eliminering af dapagliflozin ved hæmodialyse er ikke undersøgt.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, natrium-glukose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitorer, ATC-kode: A10BK01

#### Virkningsmekanisme

Dapagliflozin er en potent ( $K_i$ : 0,55 nM), selektiv og reversibel hæmmer af SGLT2. Hæmning af SGLT2 med dapagliflozin reducerer reabsorption af glukose fra det glomerulære filtrat i de proksimale nyretubuli med en samtidig reduktion i natriumreabsorption, hvilket fører til udskillelse via urinen af glukose og osmotisk diurese. Dapagliflozin øger derfor tilførslen af natrium til de distale tubuli, hvilket øger tubuloglomerulær feedback og reducere intraglomerulært tryk. Dette kombineret med osmotisk diurese fører til en reduktion i overhydrering, reduceret blodtryk og lavere preload og afterload, hvilket kan have gavnlige virkninger på kardiell remodellering og diastolisk funktion og bevare nyrefunktionen. De kardielle og renale fordele ved dapagliflozin afhænger ikke kun af den blodglukosesænkende virkning og er ikke begrænset til patienter med diabetes som vist i DAPA-HF-, DELIVER- og DAPA-CKD-studierne. Andre virkninger inkluderer en stigning i hæmatokrit og reduktion i legemsvægt.

Dapagliflozin forbedrer både fastende og postprandiale plasmaglukoseniveauer ved at reducere glukosereabsorptionen i nyrerne, hvilket fører til udskillelse af glukose i urinen. Denne udskillelse af glukose (glukuretisk virkning) observeres efter den første dosis, fortsætter over doseringsintervallet på 24 timer og varer ved i hele behandlingsperioden. Mængden af glukose elimineret af nyrerne via denne mekanisme afhænger af glukosekoncentrationen i blodet og af GFR. Således har dapagliflozin hos forsøgspersoner med normalt blodsukker en lav tilbøjelighed til at forårsage hypoglykæmi. Dapagliflozin hæmmer ikke den normale endogene glukoseproduktion som reaktion på hypoglykæmi. Dapagliflozin virker uafhængigt af insulinsekretion og insulinvirkning. Der er blevet observeret forbedring i homøostasemodelvurdering for betacellefunktion (HOMA beta-cell) i kliniske studier med dapagliflozin.

SGLT2 udtrykkes selektivt i nyrerne. Dapagliflozin hæmmer ikke andre glukosetransportstoffer, som er vigtige for transport af glukose til de perifere væv, og det er > 1.400 gange mere selektivt for SGLT2 end for SGLT1, det vigtigste transportstof i tarmen, som er ansvarlig for glukoseabsorption.

## Farmakodynamisk virkning

Der blev observeret øgning i mængden af glukose udskilt i urinen hos raske forsøgspersoner og hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus efter administration af dapagliflozin. Der blev udskilt ca. 70 g glukose i urinen pr. dag (svarende til 280 kcal/dag) ved en dosis dapagliflozin på 10 mg/dag hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus i 12 uger. Der blev observeret vedvarende glukoseudskillelse hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus, som fik dapagliflozin 10 mg/dag i op til 2 år.

Denne udskillelse af glukose i urinen med dapagliflozin resulterer også i osmotisk diurese og øgning af urinmængden hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus. Stigningen i urinmængden hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus, som blev behandlet med dapagliflozin 10 mg, var vedvarende efter 12 uger og androg ca. 375 ml/dag. Øgningen af urinmængden var forbundet med en lille og forbigående øgning i udskillelsen af natrium i urinen, som ikke var forbundet med ændringer i serumnatrium-koncentrationen.

Udskillelsen af urinsyre i urinen øgedes ligeledes forbigående (i 3-7 dage) ledsaget af en vedvarende reduktion i koncentrationen af serumurinsyre. Efter 24 uger varierede reduktionerne i koncentrationerne af serumurinsyre fra -48,3 til -18,3 mikromol/l (-0,87 til -0,33 mg/dl).

## Klinisk virkning og sikkerhed

### Type 2-diabetes mellitus

Forbedring af glykæmisk kontrol og reduktion af kardiovaskulær og renal morbiditet og mortalitet er integrerede dele af behandlingen af type 2-diabetes.

Der blev udført 14 dobbeltblinde, randomiserede, kontrollerede kliniske studier med 7.056 voksne forsøgspersoner med type 2-diabetes for at vurdere dapagliflozins sikkerhed og glykæmiske virkning. I alt 4.737 forsøgspersoner blev behandlet med dapagliflozin i disse studier. Tolv studier havde en behandlingsperiode af 24 ugers varighed, og 8 af disse studier havde forlængelser på 24 til 80 uger (op til en samlet studievarighed på 104 uger). Ét studie havde en varighed på 28 uger, og ét studie havde en varighed på 52 uger med forlængelser på 52 og 104 uger (samlet studievarighed på 208 uger). Den gennemsnitlige varighed af diabetes varierede fra 1,4 til 16,9 år. 50 % havde let nedsat nyrefunktion, og 11 % havde moderat nedsat nyrefunktion. 51 % af forsøgspersonerne var mænd, 84 % var hvide, 8 % var asiatiske, 4 % var sorte og 4 % kom fra andre racegrupper. 81 % af forsøgspersonerne havde et *body mass index* (BMI) på  $\geq 27$ . Desuden blev to 12-ugers placebokontrollerede studier udført med patienter med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes og hypertension.

Der blev udført et studie af kardiovaskulære resultater (DECLARE) med dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo hos 160 patienter med type 2-diabetes mellitus med eller uden konstateret kardiovaskulær sygdom for at evaluere virkningen på kardiovaskulære og renale bivirkninger.

### Glykæmisk kontrol

#### *Monoterapi*

Der blev udført et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 24 ugers varighed (med en yderligere forlængelsesperiode) for at vurdere virkning og sikkerhed af dapagliflozin som monoterapi hos forsøgspersoner med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus. Behandling én gang dagligt med dapagliflozin resulterede i statistisk signifikant ( $p < 0,0001$ ) reduktion af HbA1c sammenlignet med placebo (tabel 2).

HbA1c-reduktionen var opretholdt i op til 102 uger (-0,61 %, og -0,17 % justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo).

**Tabel 2. Resultaterne ved uge 24 (LOCF<sup>a</sup>) af et placebokontrolleret studie af dapagliflozin som monoterapi**

	Monoterapi	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	70	75
<b>HbA1c (%)</b>		
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,01	7,79
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>c</sup>	-0,89	-0,23
Forskel fra placebo <sup>c</sup> (95 % CI)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
<b>Forsøgspersoner (%), der opnåede: HbA1c &lt; 7 %</b>		
Justeret for <i>baseline</i>	50,8 <sup>§</sup>	31,6
<b>Legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	94,13	88,77
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>c</sup>	-3,16	-2,19
Forskel fra placebo <sup>c</sup> (95 % CI)	-0,97 (-2,20; 0,25)	

<sup>a</sup> LOCF: *Last Observation Carried Forward* (før behandling med *rescue*-lægemidler)

<sup>b</sup> Alle randomiserede forsøgspersoner, som tog mindst én dosis dobbeltblindet studielægemiddel i den kortvarige dobbeltblindede periode

<sup>c</sup> Gennemsnit beregnet efter mindste kvadraters metode justeret for *baseline*-værdi

\* p-værdi < 0,0001 *versus* placebo

<sup>§</sup> Ikke evalueret for statistisk signifikans som følge af den sekventielle testprocedure for sekundære endepunkter

#### *Tillægskombinationsbehandling*

Dapagliflozin blev evalueret i et 52-ugers aktivt kontrolleret non-inferioritetsstudie (med forlængelsesperioder på 52 og 104 uger) som tillægsbehandling til metformin sammenlignet med et sulfonylurinstof (glipizid) som tillægsbehandling til metformin hos forsøgspersoner med utilstrækkelig glykæmisk kontrol (HbA1c > 6,5 % og ≤ 10 %). Resultaterne viste den samme gennemsnitlige reduktion i HbA1c fra *baseline* til uge 52 som for glipizid og påviste dermed non-inferioritet (tabel 3). I uge 104 var den justerede gennemsnitlige ændring i HbA1c fra *baseline* -0,32 % for dapagliflozin og -0,14 % for glipizid. I uge 208 var den justerede gennemsnitlige ændring i HbA1c i forhold til *baseline* -0,10 % for dapagliflozin og 0,20 % for glipizid. Ved uge 52, 104 og 208 havde en betydeligt lavere andel af forsøgspersonerne i dapagliflozin-gruppen (hhv. 3,5 %, 4,3 % og 5,0 %) oplevet mindst ét tilfælde af hypoglykæmi sammenlignet med glipizid-gruppen (hhv. 40,8 %, 47,0 % og 50,0 %). Andelen af forsøgspersoner, der stadig indgik i studiet i uge 104 og uge 208, var 56,2 % og 39,7 % i dapagliflozin-gruppen og 50,0 % og 34,6 % i glipizid-gruppen.

**Tabel 3. Resultater ved uge 52 (LOCF<sup>a</sup>) i et aktivt kontrolleret studie, der havde til formål at sammenligne dapagliflozin med glipizid som tillægsbehandling til metformin**

Parameter	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
<b>N<sup>b</sup></b>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	7,69	7,74
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Forskel fra glipizid + metformin <sup>c</sup> (95 % CI)	0,00 <sup>d</sup> (-0,11; -0,11)	
<b>Legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	88,44	87,60
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Forskel fra glipizid + metformin <sup>c</sup> (95 % CI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

<sup>a</sup> LOCF: *Last Observation Carried Forward*

<sup>b</sup> Randomiserede og behandlede forsøgspersoner med *baseline*-værdi og mindst 1 virkningsmåling efter *baseline*



<sup>c</sup> Gennemsnit beregnet efter mindste kvadraters metode justeret for *baseline*-værdi

<sup>d</sup> Non-inferioritet over for glipizid + metformin

\* p-værdi < 0,0001

Dapagliflozin som tillægsbehandling til enten metformin, glimepirid, metformin og et sulfonylurinstof, sitagliptin (med eller uden metformin) eller insulin resulterede i statistisk signifikante reduktioner i HbA1c efter 24 uger sammenlignet med forsøgspersoner, der fik placebo (p < 0,0001; tabel 4, 5 og 6).

Reduktionen i HbA1c efter uge 24 var vedvarende i tillægskombinationsstudier (glimepirid og insulin) med 48 ugers data (glimepirid) og op til 104 ugers data (insulin). I uge 48 ved kombination med sitagliptin (med eller uden metformin) var den justerede gennemsnitlige ændring fra *baseline* for dapagliflozin 10 mg og placebo henholdsvis -0,30 % og 0,38 %. I studiet med tillægsbehandling til metformin var reduktionen i HbA1c vedvarende til og med uge 102 (-0,78 % og 0,02 % justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* for henholdsvis 10 mg og placebo). I uge 104 var reduktionen i HbA1c ved insulin (med eller uden tillæg af oral glukosesænkende lægemidler) -0,71 % og -0,06 % justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. I uge 48 og 104 forblev insulindosen stabil sammenlignet med *baseline* hos forsøgspersoner, der fik dapagliflozin 10 mg med en gennemsnitsdosis på 76 IE dagligt. I placebogruppen var den gennemsnitlige stigning på 10,5 IE dagligt og 18,3 IE dagligt fra *baseline* (gennemsnitsdosis på 84 og 92 IE dagligt) i henholdsvis uge 48 og 104. Andelen af forsøgspersoner, der stadig var med i studiet i uge 104, var 72,4 % i den gruppe, der fik dapagliflozin 10 mg, og 54,8 % i placebogruppen.

**Tabel 4. Resultater af 24-ugers (LOCF<sup>a</sup>) placebokontrollerede studier af dapagliflozin i tillægskombination med metformin eller sitagliptin (med eller uden metformin)**

	Tillægskombination			
	Metformin <sup>1</sup>		DPP-4-hæmmer (sitagliptin <sup>2</sup> ) ± metformin <sup>1</sup>	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	135	137	223	224
<b>HbA1c (%)</b>				
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	7,92	8,11	7,90	7,97
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>c</sup>	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Forskel fra placebo <sup>c</sup>	-0,54*		-0,48*	
(95 % CI)	(-0,74; -0,34)		(-0,62; -0,34)	
<b>Forsøgspersoner (%), der opnåede:</b>				
<b>HbA1c &lt; 7 %</b>				
Justeret for <i>baseline</i>	40,6**	25,9		
<b>Legemsvægt (kg)</b>				
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	86,28	87,74	91,02	89,23
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>c</sup>	-2,86	-0,89	-2,14	0,26
Forskel fra placebo <sup>c</sup>	-1,97*		-1,89*	
(95 % CI)	(-2,63; -1,31)		(-2,37; -1,40)	

<sup>1</sup> Metformin ≥ 1 500 mg/dag

<sup>2</sup> Sitagliptin 100 mg/dag

<sup>a</sup> LOCF: *Last Observation Carried Forward* (før behandling med *rescue*-lægemidler)

<sup>b</sup> Alle randomiserede forsøgspersoner, som tog mindst én dosis dobbeltblindet studielægemiddel i den kortvarige dobbeltblindede periode

<sup>c</sup> Gennemsnit beregnet efter mindste kvadraters metode justeret for *baseline*-værdi

\* p-værdi < 0,0001 *versus* placebo + oralt glukosesænkende lægemiddel

\*\* p-værdi < 0,05 *versus* placebo + oralt glukosesænkende lægemiddel

**Tabel 5. Resultater af 24-ugers placebokontrollerede studier af dapagliflozin i tillægskombination med sulfonylurinstof (glimepirid) eller metformin og et sulfonylurinstof**

	Tillægskombination			
	Sulfonylurinstof (glimepirid <sup>1</sup> )		Sulfonylurinstof + metformin <sup>2</sup>	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	151	145	108	108
<b>HbA1c (%)</b>				
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,07	8,15	8,08	8,24
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>c</sup>	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Forskel fra placebo <sup>c</sup>	-0,68*		-0,69*	
(95 % CI)	(-0,86; -0,51)		(-0,89; -0,49)	
<b>Forsøgspersoner (%), der opnåede:</b>				
<b>HbA1c &lt; 7 % (LOCF)<sup>d</sup></b>				
Justeret for <i>baseline</i>	31,7*	13,0	31,8*	11,1
<b>Legemsvægt (kg) (LOCF)<sup>d</sup></b>				
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	80,56	80,94	88,57	90,07
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>c</sup>	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Forskel fra placebo <sup>c</sup>	-1,54		-2,07*	
(95 % CI)	(-2,17; -0,92)		(-2,79; -1,35)	

<sup>1</sup> glimepirid 4 mg/dag.

<sup>2</sup> Metformin (formulering med umiddelbar eller forlænget frigivelse)  $\geq 1\ 500$  mg/dag plus maksimal tolereret dosis, som skal være mindst halvdelen af den maksimale dosis, af et sulfonylurinstof i mindst 8 uger inden inkludering i studiet.

<sup>a</sup> Randomiserede og behandlede patienter med *baseline* og mindst 1 post-*baseline*-virkningsmåling.

<sup>b</sup> Kolonne 1 og 2, HbA1c analyseret under anvendelse af LOCF (se fodnote d); Kolonne 3 og 4, HbA1c analyseret under anvendelse af LRM (se fodnote e)

<sup>c</sup> Gennemsnit beregnet efter mindste kvadraters metode justeret for *baseline*-værdi

<sup>d</sup> LOCF: *Last Observation Carried Forward* (før behandling med *rescue*-lægemidler)

<sup>e</sup> LRM: Longitudinal analyse af gentagne målinger

\* p-værdi < 0,0001 *versus* placebo + oralt glukosesænkende lægemiddel/lægemidler

**Tabel 6. Resultater ved uge 24 (LOCF<sup>a</sup>) i et placebokontrolleret studie af dapagliflozin i kombination med insulin (alene eller med orale glukosesænkende lægemidler)**

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± orale glukosesænkende lægemidler <sup>2</sup>	Placebo + insulin ± orale glukosesænkende lægemidler <sup>2</sup>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,58	8,46
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Forskel fra placebo <sup>c</sup>	-0,60*	
(95 % CI)	(-0,74; -0,45)	
<b>Legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	94,63	94,21
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Forskel fra placebo <sup>c</sup>	-1,68*	
(95 % CI)	(-2,19; -1,18)	

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± orale glukosesænkende lægemidler <sup>2</sup>	Placebo + insulin ± orale glukosesænkende lægemidler <sup>2</sup>
<b>Gennemsnitlig daglig insulindosis (IE)<sup>1</sup></b>		
Baseline (gennemsnit)	77,96	73,96
Ændring fra baseline <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Forskel fra placebo <sup>c</sup> (95 % CI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Forsøgspersoner med gennemsnitlig daglig reduktion af insulindosis på mindst 10 % (%)	19,7**	11,0
<sup>a</sup> LOCF: Last Observation Carried Forward (før eller på datoen for den første optitrering af insulin, hvis nødvendigt) <sup>b</sup> Alle randomiserede forsøgspersoner, som tog mindst én dosis dobbeltblindet studielægemiddel i den kortvarige dobbeltblindede periode <sup>c</sup> Gennemsnit beregnet efter mindste kvadraters metode justeret for baseline-værdi og tilstedeværelse af oralt glukosesænkende lægemiddel * p-værdi < 0,0001 versus placebo + insulin ± oralt glukosesænkende lægemiddel ** p-værdi < 0,05 versus placebo + insulin ± oralt glukosesænkende lægemiddel <sup>1</sup> Optitrering af insulinregimer (inklusive korttidsvirkende, mellemtidsvirkende og basal insulin) var kun tilladt, hvis forsøgspersonerne opfyldte de foruddefinerede FPG-kriterier. <sup>2</sup> Halvtreds procent af forsøgspersonerne tog insulin som monoterapi ved baseline; 50 % tog 1 eller 2 orale glukosesænkende lægemidler i tilgift til insulin: i denne sidste gruppe tog 80 % kun metformin, 12 % tog metformin plus sulfonylurinstofbehandling, og resten tog andre orale glukosesænkende lægemidler.		

#### I kombination med metformin hos lægemiddelnaive patienter

I alt 1 236 lægemiddelnaive patienter og med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes (HbA1c ≥ 7,5 % og ≤ 12 %) deltog i to aktivt kontrollerede studier af 24-ugers varighed for at vurdere sikkerhed og virkning af dapagliflozin (5 mg eller 10 mg) i kombination med metformin hos lægemiddelnaive patienter sammenlignet med behandling med de individuelle lægemidler.

Behandling med dapagliflozin 10 mg i kombination med metformin (op til 2.000 mg dagligt) gav signifikante forbedringer i HbA1c sammenlignet med de individuelle lægemidler (tabel 7) og førte til større reduktion i fastende plasmaglukose (FPG) (sammenlignet med de individuelle lægemidler) og legemsvægt (sammenlignet med metformin).

**Tabel 7. Resultater ved uge 24 (LOCF<sup>a</sup>) i et aktivt-kontrolleret studie med dapagliflozin og metformin som kombinationsbehandling hos lægemiddelnaive patienter**

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
<b>N<sup>b</sup></b>	211 <sup>b</sup>	219 <sup>b</sup>	208 <sup>b</sup>
<b>HbA1c (%)</b>			
Baseline (gennemsnit)	9,10	9,03	9,03
Ændring fra baseline <sup>c</sup>	-1,98	-1,45	-1,44
Forskel fra dapagliflozin <sup>c</sup> (95 % CI)	-0,53* (-0,74; -0,32)		
Forskel fra metformin <sup>c</sup> (95 % CI)	-0,54* (-0,75; -0,33)	-0,01 (-0,22; 0,20)	

<sup>a</sup> LOCF: Last Observation Carried Forward (før behandling med rescue-lægemidler).

<sup>b</sup> Alle randomiserede patienter, der tog mindst én dosis dobbelt-blindet studielægemiddel under den kortvarige dobbelt-blindede periode.

<sup>c</sup> Gennemsnit beregnet efter mindste kvadraters metode justeret for baseline-værdi.

\* p-værdi < 0,0001.

### Kombinationsbehandling med depotformulering af exenatid

I et 28-ugers dobbeltblindt, aktiv komparatorkontrolleret studie, blev kombinationen af dapagliflozin og depotformulering af exenatid (en GLP-1 receptoragonist) sammenlignet med dapagliflozin alene og depotformulering af exenatid alene hos personer med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin alene ( $\text{HbA1c} \geq 8\%$  og  $\leq 12\%$ ). Alle behandlingsgrupper havde en reduktion af HbA1c sammenlignet med *baseline*. Gruppen med kombinationsbehandling med dapagliflozin 10 mg og depotformulering af exenatid viste bedre reduktion af HbA1c fra *baseline* sammenlignet med dapagliflozin alene og depotformulering af exenatid alene (tabel 8).

**Tabel 8. Resultater af et 28-ugers studie med dapagliflozin og depotformulering af exenatid versus dapagliflozin alene og depotformulering af exenatid alene i kombination med metformin (intent-to-treat-patienter)**

Parameter	Dapagliflozin 10 mg én gang dagligt + depotformulering af exenatid 2 mg én gang ugentligt	Dapagliflozin 10 mg én gang dagligt + placebo én gang ugentligt	Depotformulering af exenatid 2 mg én gang ugentligt + placebo en gang dagligt
N	228	230	227
<b>HbA1c (%)</b>			
Baseline (gennemsnit)	9,29	9,25	9,26
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>a</sup>	-1,98	-1,39	-1,60
Gennemsnitlig forskel i ændring fra <i>baseline</i> mellem kombination og enkelt lægemiddel (95 % CI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
<b>Forsøgspersoner (%), der opnåede HbA1c &lt; 7 %</b>	44,7	19,1	26,9
<b>Legemsvægt (kg)</b>			
Baseline (gennemsnit)	92,13	90,87	89,12
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>a</sup>	-3,55	-2,22	-1,56
Gennemsnitlig forskel i ændring fra <i>baseline</i> mellem kombination og enkelt lægemiddel (95 % CI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

N = antal patienter, CI = konfidensinterval.

<sup>a</sup> Justeret mindste kvadrat gennemsnit (LS gennemsnit) og behandlingsgruppedifference i ændringen fra basisværdierne i uge 28 modelleres ved hjælp af MMRM-metoden (*Mixed Model Repeated Measures*) inklusive behandling, region, *baseline*-HbA1c-stratum (< 9,0 % eller  $\geq 9,0\%$ ), uge og behandling pr. uge interaktion som faste faktorer og *baseline*-værdi som en kovariant.

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

P-værdierne er alle p-værdier justeret for multiplicitet.

Analysen udelukker målinger efter rescue-lægemidler og efter for tidlig seponering af studielægemidlet.

### Fastende plasmaglukose

Behandling med dapagliflozin 10 mg som monoterapi eller som tillægsbehandling til enten metformin, glimepirid, metformin plus et sulfonylurinstof, sitagliptin (med eller uden metformin) eller insulin resulterede i statistisk signifikant reduktion i FPG (-1,90 til -1,20 mmol/l [-34,2 til -21,7 mg/dl]) sammenlignet med placebo (-0,33 til 0,21 mmol/l [-6,0 til 3,8 mg/dl]). Denne virkning blev observeret ved uge 1 af behandlingen og blev opretholdt i studierne op til og med uge 104.

Kombinationsbehandling af dapagliflozin 10 mg og depotformulering af exenatid resulterede i signifikant større reduktioner i FPG i uge 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl) sammenlignet med -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) for dapagliflozin alene ( $p < 0,001$ ) og -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) for exenatid alene ( $p < 0,001$ ).

I et dedikeret studie hos diabetespatienter med en  $\text{eGFR} \geq 45$  til  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> viste behandling med dapagliflozin en reduktion i FPG ved uge 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) sammenlignet med -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) for placebo ( $p = 0,001$ ).

### Postprandial glukose

Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillægsbehandling til glimepirid resulterede i statistisk signifikante reduktioner i 2-timers postprandial glukose efter 24 uger, som blev opretholdt op til og med uge 48. Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillægsbehandling til sitagliptin (med eller uden metformin) resulterede i reduktion i 2-timers postprandial glukose efter 24 uger, reduktionen blev opretholdt til uge 48. Kombinationsbehandling af dapagliflozin 10 mg og depotformulering af exenatid resulterede i signifikant større reduktion i 2-timers postprandial glukose i uge 28 sammenlignet med lægemidlerne hver for sig.

### Legemsvægt

Dapagliflozin 10 mg som tillægsbehandling til metformin, glimepirid, metformin plus et sulfonylurinstof, sitagliptin (med eller uden metformin) eller insulin resulterede i statistisk signifikant reduktion i legemsvægt efter 24 uger ( $p < 0,0001$ , tabel 4 og 5). Disse virkninger blev opretholdt i længerevarende studier. Ved 48 uger var forskellen for dapagliflozin som tillægsbehandling til sitagliptin (med eller uden metformin) sammenlignet med placebo  $-2,22$  kg. Ved 102 uger var forskellen for dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin sammenlignet med placebo og som tillægsbehandling til insulin sammenlignet med placebo henholdsvis  $-2,14$  og  $-2,88$  kg.

I et aktivt kontrolleret non-inferioritetsstudie resulterede dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin i et statistisk signifikant vægttab sammenlignet med glipizid på  $-4,65$  kg efter 52 uger ( $p < 0,0001$ , tabel 3). Vægttabet blev opretholdt efter 104 og 208 uger (hhv.  $-5,06$  kg og  $-4,38$  kg). Kombinationen af dapagliflozin 10 mg og depotformulering af exenatid viste signifikant større vægtreduktion sammenlignet med lægemidlerne hver for sig (tabel 8).

Et 24-ugers studie med 182 diabetespatienter undersøgt med dual energy X-ray absorptiometri (DXA) for at evaluere kropssammensætning, viste en reduktion i legemsvægt og kropsfedtmasse, og ikke i magert væv eller væsketab, for dapagliflozin 10 mg plus metformin sammenlignet med placebo plus metformin. I et supplerende studie med MR-scanning viste behandling med dapagliflozin plus metformin reduktion i mængden af visceralt adipøst væv sammenlignet med behandling med placebo plus metformin.

### Blodtryk

I en planlagt puljet analyse af 13 placebokontrollerede studier resulterede behandling med dapagliflozin 10 mg i en ændring af det systoliske blodtryk fra *baseline* på  $-3,7$  mmHg og det diastoliske blodtryk på  $-1,8$  mmHg *versus*  $-0,5$  mmHg for systolisk og  $-0,5$  mmHg for diastolisk blodtryk for placebogruppen ved uge 24. Tilsvarende reduktioner blev set i op til 104 uger.

Kombinationsbehandling af dapagliflozin 10 mg og depotformulering af exenatid resulterede i en signifikant større reduktion i systolisk blodtryk i uge 28 ( $-4,3$  mmHg) sammenlignet med dapagliflozin alene ( $-1,8$  mmHg,  $p < 0,05$ ) og depotformulering af exenatid alene ( $-1,2$  mmHg,  $p < 0,01$ ).

I to 12-ugers placebokontrollerede studier med i alt 1.062 patienter med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes og hypertension (på trods af eksisterende stabil behandling med en ACE-hæmmer eller en ARB i det ene studie og en ACE-hæmmer eller en ARB plus yderligere antihypertensiv behandling i det andet studie) blev patienter behandlet med dapagliflozin 10 mg eller placebo. I begge studier forbedrede dapagliflozin 10 mg inkl. sædvanlig antidiabetisk behandling HbA1c ved uge 12, og det systoliske blodtryk faldt i gennemsnit med hhv.  $3,1$  og  $4,3$  mmHg, korigeret i forhold til placebo.

I et dedikeret studie hos diabetespatienter med en  $eGFR \geq 45$  til  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> viste behandling med dapagliflozin reduktioner i siddende systolisk blodtryk ved uge 24:  $-4,8$  mmHg sammenlignet med  $-1,7$  mmHg for placebo ( $p < 0,05$ ).

### Glykæmisk kontrol hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion CKD 3A ( $eGFR \geq 45$ til $< 60$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Virksomheden af dapagliflozin blev vurderet i et dedikeret studie med diabetespatienter med en  $eGFR \geq 45$  til  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> med utilstrækkelig glykæmisk kontrol ved normal behandling.

Behandling med dapagliflozin resulterede i reduktioner i HbA1c og legemsvægt sammenlignet med placebo (tabel 9).

**Tabel 9. Resultater ved uge 24 i et placebokontrolleret studie af dapagliflozin hos diabetespatienter med en eGFR  $\geq 45$  til  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

	Dapagliflozin <sup>a</sup> 10 mg	Placebo <sup>a</sup>
<b>N<sup>b</sup></b>	159	161
<b>HbA1c (%)</b>		
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,35	8,03
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>b</sup>	-0,37	-0,03
Forskel fra placebo <sup>b</sup>	-0,34*	
(95 % CI)	(-0,53; -0,15)	
<b>Legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	92,51	88,30
Ændring i procent fra <i>baseline</i> <sup>c</sup>	-3,42	-2,02
Forskel i ændring i procent fra placebo <sup>c</sup>	-1,43*	
(95 % CI)	(-2,15; -0,69)	

<sup>a</sup> Metformin eller metforminhydrochlorid var en del af den normale behandling for henholdsvis 69,4 % og 64,0 % af patienterne i dapagliflozin-gruppen og placebogruppen.

<sup>b</sup> Gennemsnit beregnet efter mindste kvadraters gennemsnit justeret for *baseline*-værdi

<sup>c</sup> Afledt af gennemsnit beregnet efter mindste kvadraters metode justeret for *baseline*-værdi

\*  $p < 0,001$

#### Patienter med HbA1c $\geq 9$ % ved baseline

I en præspecificeret analyse af forsøgspersoner med HbA1c  $\geq 9,0$  % ved *baseline* resulterede behandling med dapagliflozin 10 mg som monoterapi i statistisk signifikante reduktioner af HbA1c i uge 24 (justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline*: -2,04 % og 0,19 % for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo) og som tillægsbehandling til metformin (justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline*: -1,32 % og -0,53 % for henholdsvis dapagliflozin og placebo).

#### Kardiovaskulære og renale resultater

Dapagliflozins virkning på kardiovaskulære hændelser (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events [DECLARE]) var et klinisk internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, der blev udført for at bestemme virkningen af dapagliflozin på kardiovaskulære resultater sammenlignet med placebo, når dapagliflozin blev tilføjet til den eksisterende baggrundsbehandling. Alle patienterne havde type 2-diabetes mellitus og enten mindst to yderligere kardiovaskulære risikofaktorer (alder  $\geq 55$  år hos mænd eller  $\geq 60$  år hos kvinder og en eller flere af dyslipidæmi, hypertension eller eksisterende tobaksbrug) eller konstateret kardiovaskulær sygdom.

Ud af 17 160 randomiserede patienter havde 6 974 (40,6 %) fået konstateret kardiovaskulær sygdom, og 10 186 (59,4 %) havde ikke fået konstateret kardiovaskulær sygdom. 8 582 patienter blev randomiseret til dapagliflozin 10 mg og 8 578 til placebo, og de blev fulgt i en median periode på 4,2 år.

Gennemsnitsalderen for studiepopulationen var 63,9 år, 37,4 % var kvinder. I alt 22,4 % havde haft diabetes i  $\leq 5$  år, middelvarigheden af diabetes var 11,9 år. Middel HbA1c var 8,3 %, og middel BMI var 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

Ved *baseline* havde 10,0 % af patienterne hjertesvigt i anamnesen. Middel eGFR var 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 7,4 % af patienterne havde eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, og 30,3 % af patienterne havde mikro- eller makroalbuminuri (UACR på  $\geq 30$  til henholdsvis  $\leq 300$  mg/g eller  $> 300$  mg/g).

De fleste patienter (98 %) brugte et eller flere antidiabetika ved *baseline*, inklusive metformin (82 %), insulin (41 %) og sulfonylurinstof (43 %).

De primære endepunkter var tid til første hændelse af sammensætningen af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller iskæmisk stroke (MACE) og tid til første hændelse af sammensætningen af

hospitalsindlæggelse for hjertesvigt eller kardiovaskulær død. De sekundære endepunkter var et renalt sammensat endepunkt og mortalitet uanset årsag.

#### *Svære kardiovaskulære uønskede hændelser*

Dapagliflozin 10 mg demonstrerede non-inferioritet *versus* placebo for sammensætningen af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller iskæmisk stroke (énsidigt  $p < 0,001$ ).

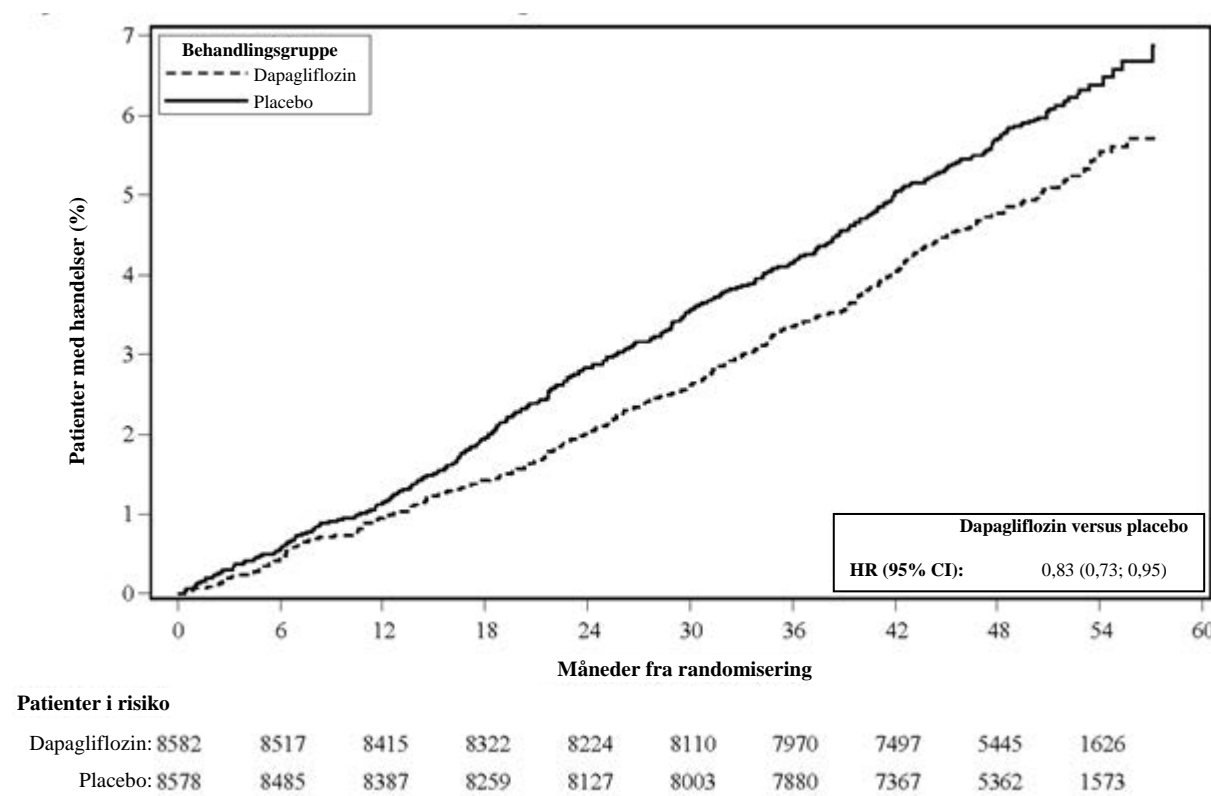
#### *Hjertesvigt eller kardiovaskulær død*

Dapagliflozin 10 mg demonstrerede overlegenhed i forhold til placebo i forebyggelse af sammensætningen af hospitalsindlæggelse for hjertesvigt eller kardiovaskulær død (figur 1).

Forskellen i behandlingsvirkningen blev drevet af hospitalsindlæggelse for hjertesvigt uden forskel i kardiovaskulær død (figur 2).

Fordelen i behandling med dapagliflozin i forhold til placebo blev observeret både hos patienter med og uden konstateret kardiovaskulær sygdom og med og uden hjertesvigt ved *baseline* og var konsekvent på tværs af de vigtige undergrupper, herunder alder, køn, nyrefunktion (eGFR) og region.

**Figur 1: Tid til første forekomst af hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt og kardiovaskulær død**

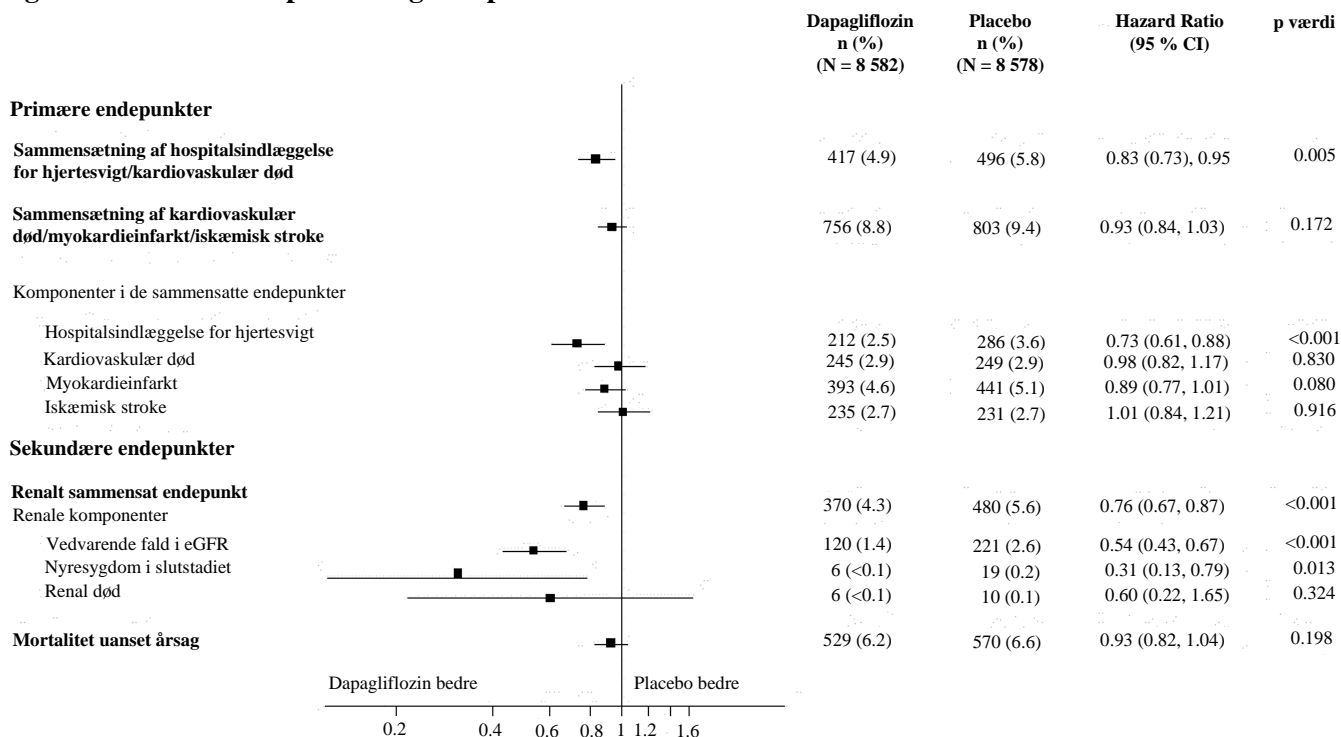


Patienter i risiko er antallet af patienter i risiko i begyndelsen af perioden.

HR = *Hazard ratio* CI = Konfidensinterval.

Resultater af primære og sekundære endepunkter vises i figur 2. Overlegenheden af dapagliflozin over placebo blev ikke påvist for MACE ( $p = 0,172$ ). Det renale sammensatte endepunkt og mortalitet uanset årsag blev derfor ikke testet som led i den bekræftende testprocedure.

**Figur 2: Behandlingsvirkning for de primære sammensatte endepunkter og deres komponenter og de sekundære endepunkter og komponenter**



Det sammensatte renale endepunkt defineres som: vedvarende bekræftet  $\geq 40\%$  fald i eGFR til eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og/eller nyresygdom i slutstadiet (dialyse  $\geq 90$  dage eller nyretransplantation, vedvarende bekræftet eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og/eller renal eller kardiovaskulær død.

p-værdier er tosidede. p-værdier for det sekundære endepunkt og for enkeltkomponenter er nominelle. Tid til første hændelse blev analyseret i en *Cox proportional hazards*-model. Antallet af første hændelser for enkeltkomponenterne er det faktiske antal af første hændelser for hver komponent og svarer ikke til antallet af hændelser i det sammensatte endepunkt. CI = konfidensinterval.

### Nefropati

Dapagliflozin reducerede forekomsten af hændelser af sammensætningen af bekræftet vedvarende eGFR-fald, nyresygdom i slutstadiet, renal eller kardiovaskulær død. Forskellen mellem grupperne blev drevet af reduktioner i hændelser med renale komponenter; vedvarende eGFR-fald, nyresygdom i slutstadiet og renal død (figur 2).

*Hazard ratio* (HR) for tid til nefropati (vedvarende fald i eGFR, nyresygdom i slutstadiet og renal død) var 0,53 (95 % CI 0,43; 0,66) for dapagliflozin *versus* placebo.

Derudover reducerede dapagliflozin den nye forekomst af vedvarende albuminuri (HR 0,79 [95 % CI 0,72; 0,87]) og førte til større regression af makroalbuminuri (HR 1,82 [95 % CI 1,51; 2,20]) sammenlignet med placebo.

### Hjertesvigt

#### DAPA-HF-studiet: Hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion (LVEF $\leq 40\%$ )

Dapagliflozin og forebyggelse af komplikationer ved hjertesvigt (DAPA-HF) var et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med patienter med hjertesvigt (New York Heart Association [NYHA] funktionsklasse II-IV) med reduceret ejektionsfraktion (venstre ventrikulær ejektionsfraktion [LVEF]  $\leq 40\%$ ) med det formål at klarlægge virkningen af dapagliflozin sammenlignet med placebo, når den blev føjet til standardbaggrundsbehandling, på incidensen af kardiovaskulær død og forværret hjertesvigt.

Af 4 744 patienter blev 2 373 randomiseret til dapagliflozin 10 mg og 2 371 til placebo og fulgt i en median periode på 18 måneder. Studiepopulationens gennemsnitsalder var 66 år, og 77 % var mænd.



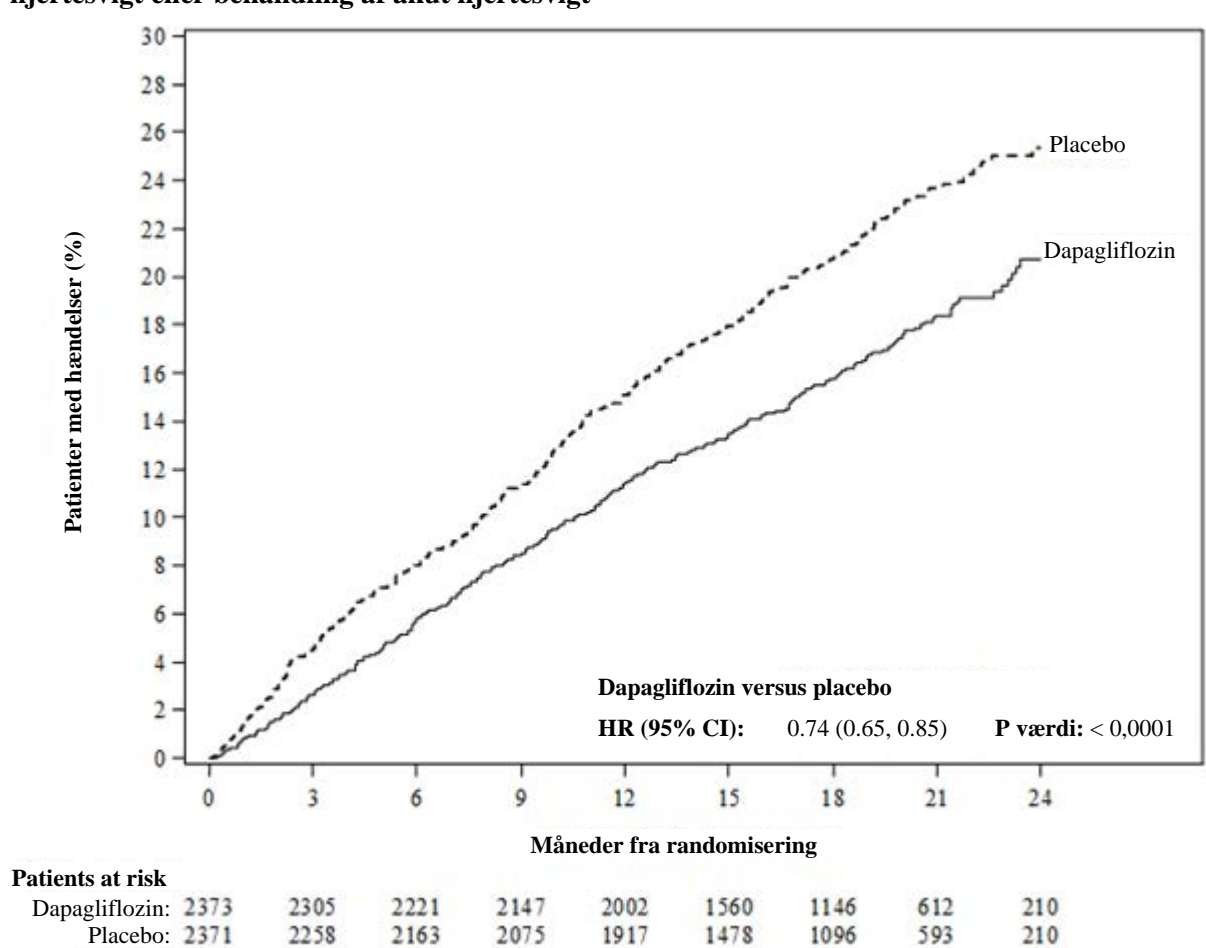
Ved *baseline* blev 67,5 % af patienterne klassificeret som NYHA klasse II, 31,6 % klasse III og 0,9 % klasse IV, median LVEF var 32 %, 56 % af hjertesvigt var iskæmisk, 36 % var ikke-iskæmisk og 8 % var af ukendt ætiologi. I hver behandlingsgruppe havde 42 % af patienterne type 2-diabetes mellitus i anamnesen, og yderligere 3 % af patienterne i hver gruppe blev klassificeret med type 2-diabetes mellitus baseret på en HbA1c  $\geq 6,5$  % ved både inkludering og randomisering. Patienterne fik standardbehandling; 94 % af patienterne blev behandlet med ACE-I, ARB eller angiotensinreceptor-neprilysin-hæmmer (ARNI, 11 %), 96 % med betablokker, 71 % med mineralkortikoidreceptor-antagonist (MRA), 93 % med diuretikum og 26 % havde en implanterbar enhed (med defibrillatorfunktion).

Patienter med eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ved inklusion blev omfattet i studiet. Den gennemsnitlige eGFR var 66 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 41 % af patienterne havde eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og 15 % havde eGFR  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Kardiovaskulær død og forværret hjertesvigt

Dapagliflozin var bedre end placebo med hensyn til forebyggelse af det primære sammensatte endepunkt kardiovaskulær død, indlæggelse på grund af hjertesvigt eller behandling af akut hjertesvigt (HR 0,74 [95 % CI 0,65; 0,85],  $p < 0,0001$ ). Virkningen blev observeret tidligt og blev opretholdt gennem hele studiets varighed (figur 3).

**Figur 3: Tid indtil første forekomst af sammensat kardiovaskulær død, indlæggelse på grund af hjertesvigt eller behandling af akut hjertesvigt**

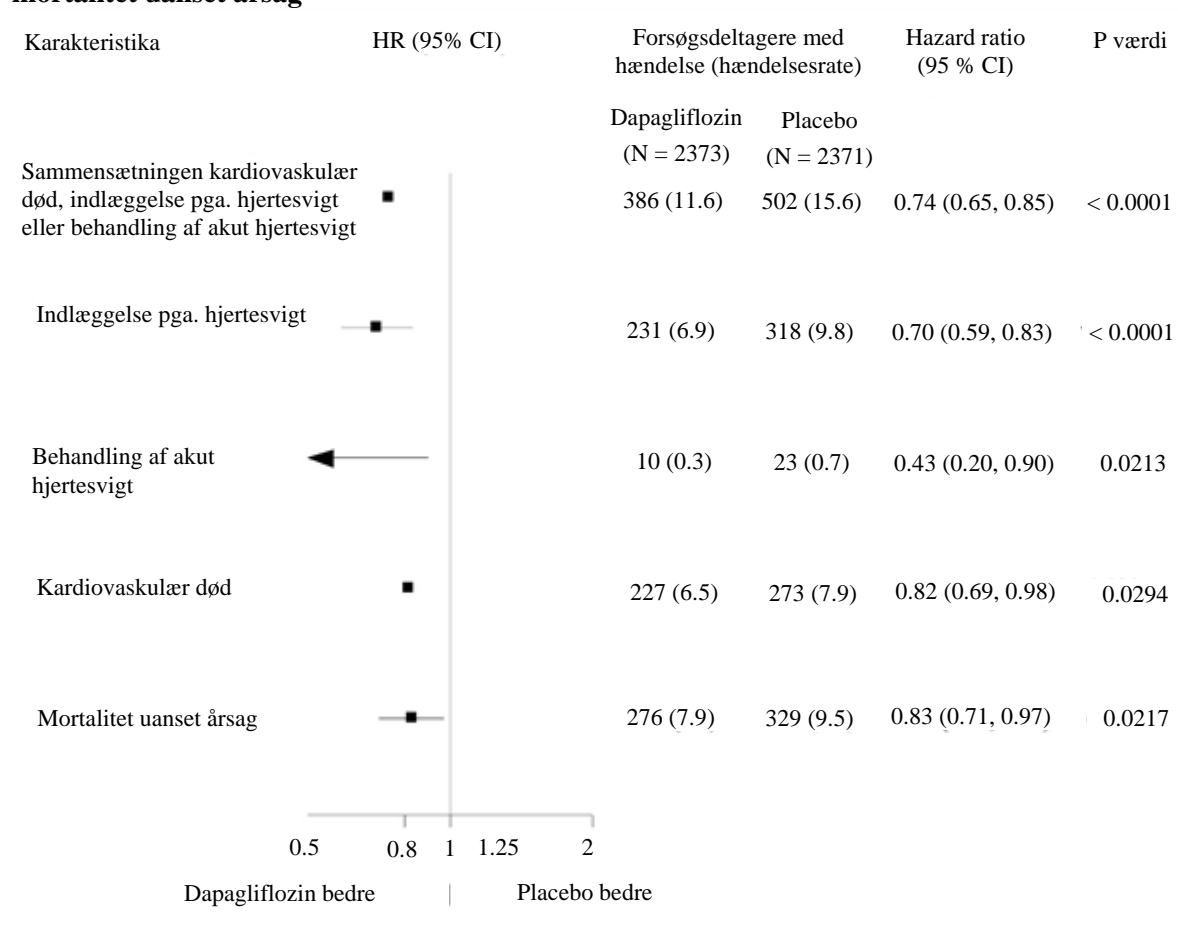


En behandling af akut hjertesvigt blev defineret som en presserende, ikke planlagt vurdering af en læge, f.eks. på en skadestue, som krævede behandling for forværret hjertesvigt (ud over blot en forøgelse af orale diuretika).

Patienter i risiko er antallet af patienter i risiko i begyndelsen af perioden.

Alle tre komponenter i det primært sammensatte endepunkt bidrog individuelt til behandlingsvirkningen (figur 4). Der var få presserende behandlinger af akutte hjertesvigt.

**Figur 4: Behandlingsvirkninger for det primære sammensatte endepunkt, dets komponenter og mortalitet uanset årsag**



En behandling af akut hjertesvigt blev defineret som en presserende, ikke planlagt vurdering af en læge, f.eks. på en skadestue, som krævede behandling for forværret hjertesvigt (ud over blot en forøgelse af orale diuretika). Antallet af første hændelser for enkeltkomponenterne er det faktiske antal af første hændelser for hver komponent og svarer ikke til antallet af hændelser i det sammensatte endepunkt. Hændelsesrater er præsenteret som antallet af forsøgspersoner med hændelser pr. 100 patientårs opfølgning. p-værdier for enkeltkomponenter og mortalitet uanset årsag er nominelle.

Dapagliflozin reducerede også det samlede antal tilfælde af indlæggelser på grund af hjertesvigt (første og tilbagevendende) og kardiovaskulær død; der var 567 hændelser i dapagliflozin-gruppen *versus* 742 hændelser i placebogruppen (*Rate ratio* 0,75 [95 % CI 0,65; 0,88]; *p* = 0,0002).

Behandlingsfordelen ved dapagliflozin blev observeret hos patienter med hjertesvigt både med type 2-diabetes mellitus og uden diabetes. Dapagliflozin reducerede det primært sammensatte endepunkt for incidensen af kardiovaskulær død og forværret hjertesvigt med en HR på 0,75 (95 % CI 0,63; 0,90) hos patienter med diabetes og 0,73 (95 % CI 0,60; 0,88) hos patienter uden diabetes.

Behandlingsfordelen ved dapagliflozin *versus* placebo mht. det primære endepunkt var også konsistent i andre vigtige undergrupper, inklusive samtidig behandling af hjertesvigt, nyrefunktion (eGFR), alder, køn og region.

#### *Patientrapporteret resultat – symptomer på hjertesvigt*

Behandlingsvirkningen af dapagliflozin på symptomer på hjertesvigt blev vurderet af Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), som kvantificerer hyppigheden og sværhedsgraden af symptomer på hjertesvigt, inklusive træthed, perifert ødem, dyspnø og ortopnø. Scoren varierer fra 0 til 100, hvor højere score repræsenterer bedre helbredsstatus.

Behandling med dapagliflozin resulterede i en statistisk signifikant og klinisk relevant fordel i forhold til placebo ved symptomer på hjertesvigt målt ved ændring fra *baseline* ved måned 8 i KCCQ-TSS

(Win Ratio 1,18 [95 % CI 1,11; 1,26];  $p < 0,0001$ ). Både symptomhyppighed og symptombyrde bidrog til resultaterne. Fordelen blev set både ved forbedring af symptomer på hjertesvigt og i forebyggelse af forværring af symptomer på hjertesvigt.

I responder-analyser var andelen af patienter med en klinisk relevant forbedring af KCCQ-TSS fra *baseline* ved 8 måneder, defineret som 5 point eller mere, højere for dapagliflozin-gruppen sammenlignet med placebo. Andelen af patienter med en klinisk relevant forværring, defineret som 5 point eller mere, var lavere for dapagliflozin-gruppen sammenlignet med placebo. De fordele, der blev observeret med dapagliflozin, vedvarede ved anvendelse af mere konservative cut-offs til større klinisk relevant ændring (tabel 10).

**Tabel 10. Antal og procent patienter med klinisk relevant forbedring og forværring af KCCQ-TSS ved 8 måneder**

Ændring fra <i>baseline</i> ved 8 måneder:	Dapagliflozin 10 mg n <sup>a</sup> = 2.086	Placebo n <sup>a</sup> = 2.062		
<i>Forbedring</i>	n (%) forbedret <sup>b</sup>	n (%) forbedret <sup>b</sup>	Odds-ratio <sup>c</sup> (95 % CI)	p- værdi <sup>f</sup>
≥ 5 point	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 point	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 point	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
<i>Forværring</i>	n (%) forværret <sup>d</sup>	n (%) forværret <sup>d</sup>	Odds-ratio <sup>e</sup> (95 % CI)	p- værdi <sup>f</sup>
≥ 5 point	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	< 0,0001
≥ 10 point	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001

<sup>a</sup> Antal patienter med en observeret KCCQ-TSS eller som døde inden 8 måneder.

<sup>b</sup> Antal patienter, der havde en observeret forbedring på mindst 5, 10 eller 15 point fra *baseline*. Patienter, der døde før det givne tidspunkt, tælles som ikke forbedret.

<sup>c</sup> Til forbedring favoriserer et odds-ratio > 1 dapagliflozin 10 mg.

<sup>d</sup> Antal patienter, der havde en observeret forværring på mindst 5 eller 10 point fra *baseline*. Patienter, der døde før det givne tidspunkt, tælles som forværrede.

<sup>e</sup> For forværring favoriserer et odds-ratio < 1 dapagliflozin 10 mg.

<sup>f</sup> p-værdier er nominelle.

### *Nefropati*

Der var få hændelser i det renale sammensatte endepunkt (bekræftet som vedvarende ≥ 50 % eGFR-fald, ESKD eller renal død); forekomsten var 1,2 % i dapagliflozin-gruppen og 1,6 % i placebogruppen.

### DELIVER-studiet: Hjertesvigt med bevaret ejektionsfraktion (LVEF > 40 %)

DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure) var et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med patienter i alderen ≥ 40 år med hjertesvigt (NYHA klasse II-IV) med LVEF > 40 % og dokumenteret strukturel hjertesygdom med det formål at klarlægge virkningen af dapagliflozin sammenlignet med placebo på incidensen af kardiovaskulær død og forværret hjertesvigt.

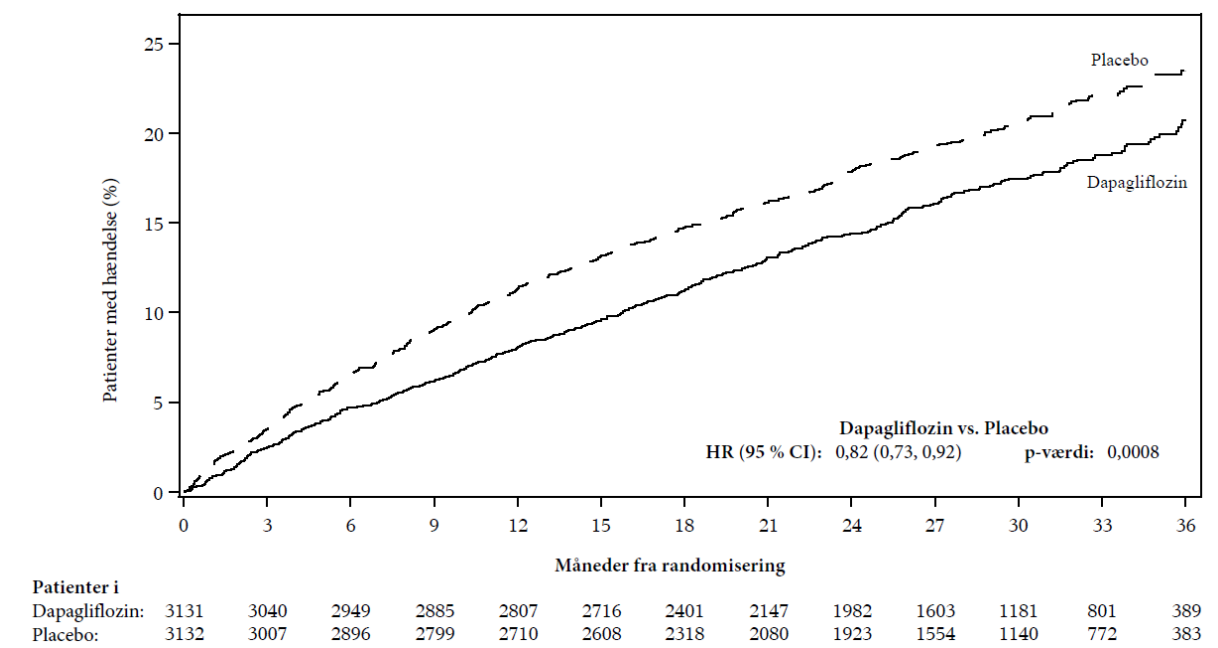
Ud af 6.263 patienter blev 3.131 randomiseret til dapagliflozin 10 mg og 3.132 til placebo og fulgt i en medianetid på 28 måneder. Studiet inkluderede 654 (10 %) patienter med subakut hjertesvigt (defineret som randomiseret under hospitalsindlæggelse for hjertesvigt eller inden for 30 dage efter udskrivelse). Studiepopulationens gennemsnitsalder var 72 år, og 56 % var mænd.

Ved *baseline* blev 75 % af patienterne klassificeret som NYHA klasse II, 24 % klasse III og 0,3 % klasse IV. Median LVEF var 54 %, 34 % af patienterne havde LVEF  $\leq$  49 %, 36 % havde LVEF 50-59 %, og 30 % havde LVEF  $\geq$  60 %. I hver behandlingsgruppe havde 45 % type 2-diabetes mellitus i anamnesen. *Baseline*-behandling omfattede ACEi/ARB/ARNI (77 %), betablokkere (83 %), diuretika (98 %) og MRA (43 %).

Den gennemsnitlige eGFR var 61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 49 % af patienterne havde eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 23 % havde eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, og 3 % havde eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Dapagliflozin var overlegen i forhold til placebo med hensyn til reduktion i forekomsten af det primære sammensatte endepunkt for kardiovaskulær død, indlæggelse på grund af hjertesvigt eller behandling af akut hjertesvigt (HR 0,82 [95 % CI 0,73; 0,92], p = 0,0008) (figur 5).

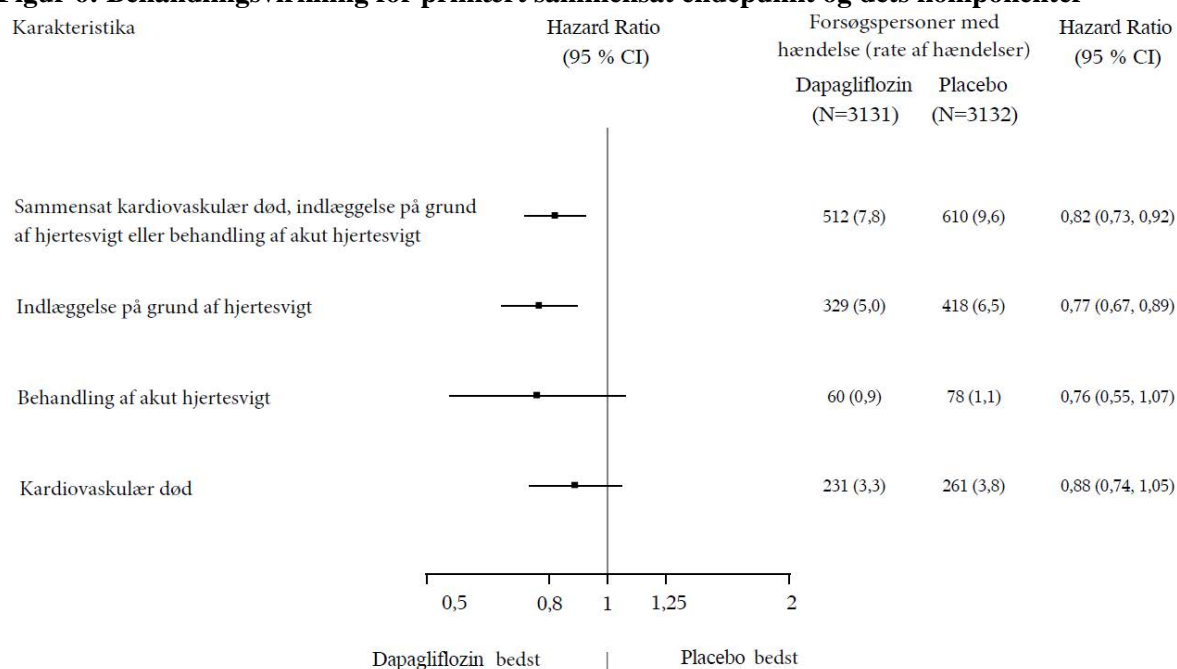
**Figur 5: Tid indtil første forekomst af sammensat kardiovaskulær død, indlæggelse på grund af hjertesvigt eller behandling af akut hjertesvigt**



En behandling af akut hjertesvigt blev defineret som en presserende, ikke planlagt vurdering af en læge, f.eks. på en skadestue, der kræver behandling for forværret hjertesvigt (ud over blot en forøgelse af orale diuretika). Patienter i risiko er antallet af patienter i risiko i begyndelsen af perioden.

Figur 6 viser de tre komponenters bidrag til det primære sammensatte endepunkt.

**Figur 6: Behandlingsvirkning for primært sammensat endepunkt og dets komponenter**



En behandling af akut hjertesvigt blev defineret som en presserende, ikke planlagt vurdering af en læge, f.eks. på en skadestue, og kræver behandling for forværret hjertesvigt (ud over blot en forøgelse af orale diuretika). Antallet af første hændelser for de enkelte komponenter er det faktiske antal første hændelser for hver komponent og svarer ikke til antallet af hændelser i det sammensatte endepunkt. Hændelsesrater præsenteres som antallet af forsøgspersoner med hændelser pr. 100 patientårs opfølgning. Kardiovaskulær død, her præsenteret som en komponent af det primære endepunkt, blev også testet under formel Type 1-fejlkontrol som et sekundært endepunkt.

Dapagliflozin var overlegen i forhold til placebo med hensyn til reduktion i det samlede antal hændelser af hjertesvigt (defineret som første- og tilbagevendende genindlæggelse på grund af hjertesvigt eller ambulant besøg pga. akut hjertesvigt) og kardiovaskulær død; der var 815 hændelser i dapagliflozin-gruppen *versus* 1.057 hændelser i placebogruppen (RR 0,77 [95 % CI 0,67; 0,89];  $p = 0,0003$ ).

Behandlingsfordelen ved dapagliflozin *versus* placebo på det primære endepunkt blev observeret på tværs af undergrupperne af patienter med LVEF  $\leq 49$  %, 50-59 % og  $\geq 60$  %. Virkningen var også konsistent på tværs af andre vigtige undergrupper kategoriseret efter f.eks. alder, køn, NYHA-klasse, NT-proBNP-niveau, subakut status og type 2-diabetes mellitus-status.

#### *Patientrapporteret resultat - symptomer på hjertesvigt*

Behandling med dapagliflozin resulterede i en statistisk signifikant fordel i forhold til placebo ved symptomer på hjertesvigt målt ved ændring fra *baseline* ved måned 8 i KCCQ-TSS (Win Ratio 1,11 [95 % CI 1,03; 1,21];  $p < 0,0086$ ). Både symptomfrekvens og symptombyrde bidrog til resultaterne.

I responder-analyser var andelen af patienter med en moderat ( $\geq 5$  point) eller stor ( $\geq 14$  point) forværring på KCCQ-TSS fra *baseline* ved 8 måneder lavere i dapagliflozin-behandlingsgruppen; 24,1 % af patienterne på dapagliflozin *versus* 29,1 % på placebo oplevede en moderat forværring (odds-ratio 0,78 [95 % CI 0,64; 0,95]), og 13,5 % af patienterne på dapagliflozin *versus* 18,4 % på placebo oplevede en stor forværring (odds-ratio 0,70 [95 % CI 0,55; 0,88]). Der var ikke forskel i behandlingsgrupperne på andelen af patienter, der oplevede en lille til moderat forbedring ( $\geq 13$  point) eller en stor forbedring ( $\geq 17$  point).

#### Hjertesvigt på tværs af DAPA-HF- og DELIVER-studierne

I en puljet analyse af DAPA-HF og DELIVER var HR for dapagliflozin *versus* placebo på det sammensatte endepunkt for kardiovaskulær død, indlæggelse på grund af hjertesvigt eller ambulant besøg pga. akut hjertesvigt 0,78 (95 % CI 0,72; 0,85),  $p < 0,0001$ . Behandlingsvirkningen var konsistent på tværs af LVEF-intervallet, uden svækkelse af virkningen på grund af LVEF.

I en præspecificeret analyse af individuelle forsøgspersoner i DAPA-HF- og DELIVER-studierne reducerede dapagliflozin, i sammenligning med placebo, risikoen for kardiovaskulær død (HR 0,85 [95 % CI 0,75; 0,96],  $p = 0,0115$ ). Begge studier bidrog til virkningen.

### Kronisk nyresygdom

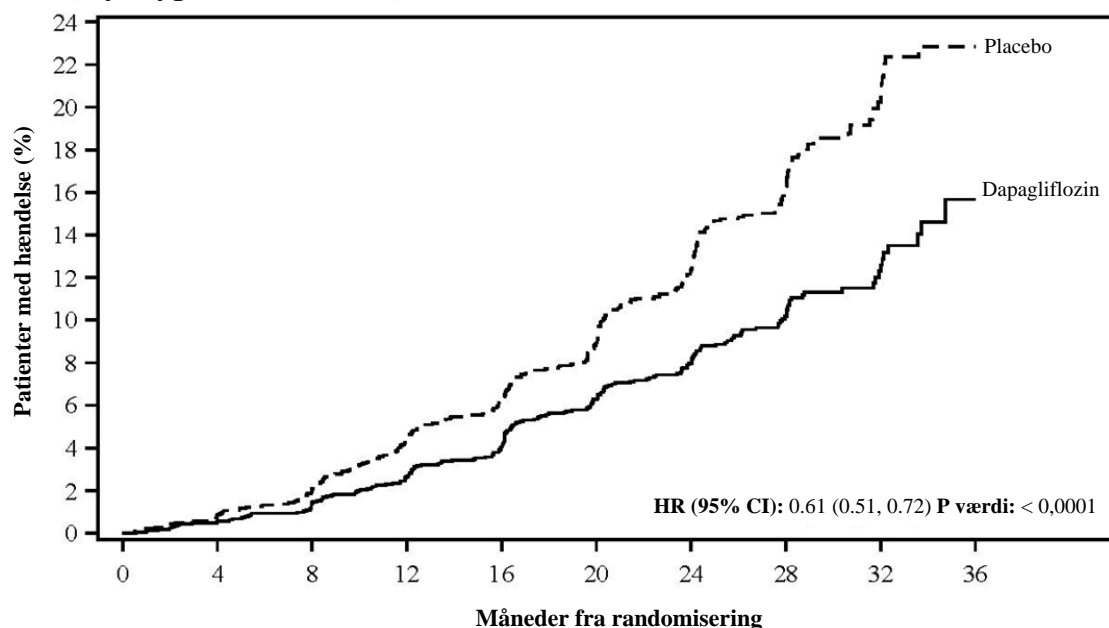
The Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) var et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie for patienter med kronisk nyresygdom (CKD) med  $eGFR \geq 25$  til  $\leq 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og albuminuri (UACR  $\geq 200$  og  $\leq 5\,000$  mg/g) til bestemmelse af dapagliflozins virkning sammenlignet med placebo, ved tilføjelse til standardbaggrundsbehandling, på forekomsten af det sammensatte endepunkt på  $\geq 50$  % vedvarende fald i eGFR, nyresygdom i slutstadiet (ESKD) (defineret som vedvarende  $eGFR < 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kronisk dialysebehandling eller nyretransplantation), kardiovaskulær eller renal død.

Af 4.304 patienter blev 2.152 randomiseret til dapagliflozin 10 mg og 2.152 til placebo og fulgt i en median periode på 28,5 måneder. Behandlingen fortsatte, hvis eGFR faldt til niveauer, der var under 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i løbet af studiet og kunne fortsætte i tilfælde, hvor der var behov for dialyse.

Den gennemsnitlige alder på studiepopulationen var 61,8 år, og 66,9 % var mænd. Den gennemsnitlige eGFR ved *baseline* var 43,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, og median UACR var 949,3 mg/g, 44,1 % af patienterne havde eGFR 30 til  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, og 14,5 % havde eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. 67,5 % af patienterne havde type 2-diabetes mellitus. Patienterne var i standardbehandling; 97,0 % af patienterne blev behandlet med en angiotensinkonverterende enzymhæmmer (ACE-hæmmer) eller angiotensinreceptorblokker (ARB).

Studiet blev stoppet tidligt for virkning før den planlagte analyse på anbefaling af den uafhængige Data Monitoring Committee. Dapagliflozin var overlegen i forhold til placebo til forebyggelse af det primære sammensatte endepunkt på  $\geq 50$  % vedvarende fald i eGFR, opnåelse af nyresygdom i slutstadiet, kardiovaskulær eller renal død. Baseret på Kaplan-Meier-plot for tiden til første forekomst af det primære sammensatte endepunkt, var behandlingens virkning klar fra 4. måned og blev opretholdt til studiets afslutning (figur 7).

**Figur 7: Tid til første forekomst af det primære sammensatte endepunkt,  $\geq 50\%$  vedvarende fald i eGFR, nyresygdom i slutstadiet, kardiovaskulær eller renal død**



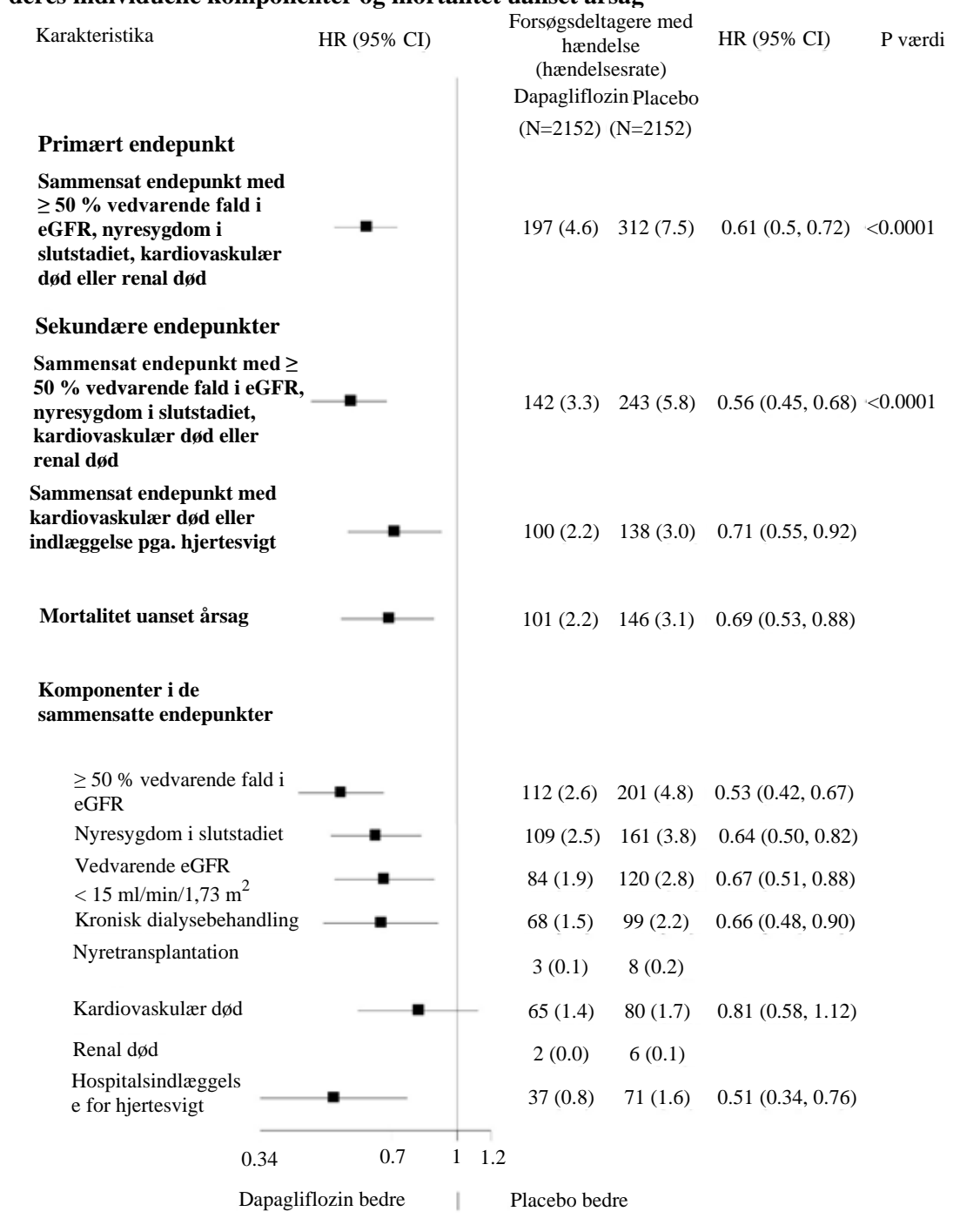
**Patienter i risiko**

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

Patienter i risiko er antallet af patienter i risiko i begyndelsen af perioden.

Alle fire komponenter i det primære sammensatte endepunkt bidrog individuelt til behandlingens virkning. Dapagliflozin reducerede også forekomsten af det sammensatte endepunkt med  $\geq 50\%$  vedvarende fald i eGFR, nyresygdom i slutstadiet eller renal død og det sammensatte endepunkt for kardiovaskulær død og hospitalsindlæggelse for hjertesvigt. Behandling med dapagliflozin forbedrede den samlede overlevelse hos patienter med kronisk nyresygdom med en signifikant reduktion i mortalitet uanset årsag (figur 8).

**Figur 8: Behandlingens virkning for det primære og de sekundære sammensatte endepunkter, deres individuelle komponenter og mortalitet uanset årsag**



Antallet af første hændelser for enkeltkomponenterne er det faktiske antal af første hændelser for hver komponent og svarer ikke til antallet af hændelser i det sammensatte endepunkt.

Hændelsesrater er præsenteret som antallet af forsøgspersoner med hændelser pr. 100 patientårs opfølgning.

Hazard ratio-estimer er ikke præsenteret for undergrupper med færre end 15 hændelser i alt i begge arme kombineret.

Behandlingsfordelen af dapagliflozin var konsistent hos patienter med kronisk nyresygdom med type 2-diabetes mellitus og uden diabetes. Dapagliflozin reducerede det primære sammensatte endepunkt på  $\geq 50$  % vedvarende fald i eGFR, opnåelse af nyresygdom i slutstadiet, kardiovaskulær eller renal død med en HR på 0,64 (95 % CI 0,52; 0,79) hos patienter med type 2-diabetes mellitus og 0,50 (95 % CI 0,35; 0,72) hos patienter uden diabetes.

Behandlingsfordelen af dapagliflozin over placebo mht. det primære endepunkt var også konsistent på tværs af andre væsentlige undergrupper, herunder eGFR, alder, køn og område.



## Pædiatrisk population

### Type 2-diabetes mellitus

I et klinisk studie af børn og unge i alderen 10-24 år med type 2-diabetes mellitus blev 39 patienter randomiseret til dapagliflozin 10 mg og 33 til placebo som tillægsbehandling til metformin, insulin eller en kombination af metformin og insulin. Ved randomisering var 74 % af patienterne < 18 år. Den justerede gennemsnitlige ændring i HbA1c for dapagliflozin i forhold til placebo fra *baseline* til uge 24 var -0,75 % (95 % CI -1,65; 0,15). I aldersgruppen < 18 år var den justerede gennemsnitlige ændring i HbA1c for dapagliflozin i forhold til placebo -0,59 % (95 % CI -1,66; 0,48). I aldersgruppen ≥ 18 år var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i HbA1c -1,52 % i den dapagliflozin-behandlede gruppe (n = 9) og 0,17 % i placebogruppen (n = 6). Sikkerhed og virkning lignede den, der blev observeret hos den voksne befolkning, der blev behandlet med dapagliflozin. Sikkerhed og tolerabilitet blev yderligere bekræftet i et 28-ugers forlænget sikkerhedsstudie.

### Hjertesvigt og kronisk nyresygdom

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med dapagliflozin i alle undergrupper af den pædiatriske population til forebyggelse af kardiovaskulære hændelser hos patienter med kronisk hjertesvigt og til behandling af kronisk nyresygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Dapagliflozin blev hurtigt og godt absorberet efter oral administration. De maksimale plasmakoncentrationer af dapagliflozin ( $C_{\max}$ ) blev som regel opnået inden for 2 timer efter administration i fastende tilstand. De geometriske gennemsnitlige *steady state*  $C_{\max}$ - og  $AUC_{\tau}$ -værdier for dapagliflozin efter én daglig 10 mg-dosis dapagliflozin var henholdsvis 158 ng/ml og 628 ng t/ml. Den absolutte orale biotilgængelighed af dapagliflozin efter administration af en dosis på 10 mg er 78 %. Administration med et fedtrigt måltid reducerede dapagliflozin  $C_{\max}$  med op til 50 % og forlængede  $T_{\max}$  med ca. 1 time, men ændrede ikke AUC i sammenligning med den fastende tilstand. Disse ændringer betragtes ikke som klinisk relevante. Derfor kan dette lægemiddel administreres med eller uden mad.

### Fordeling

Dapagliflozin er ca. 91 % proteinbundet. Proteinbindingen blev ikke ændret i forskellige sygdomstilstande (f.eks. nedsat nyre- eller leverfunktion). Det gennemsnitlige *steady state*-fordelingsvolumen af dapagliflozin var 118 liter.

### Biotransformation

Dapagliflozin metaboliseres i udstrakt grad, primært til dapagliflozin 3-O-glukuronid, som er en inaktiv metabolit. Dapagliflozin 3-O-glukuronid eller andre metabolitter bidrager ikke til den glukosesænkende virkning. Dannelsen af dapagliflozin 3-O-glukuronid medieres af UGT1A9, et enzym i lever og nyrer, og den CYP-medierede metabolisme var en mindre *clearance pathway* hos mennesker.

### Elimination

Den gennemsnitlige terminale halveringstid i plasma ( $t_{1/2}$ ) for dapagliflozin var 12,9 timer efter en enkelt oral dosis af dapagliflozin 10 mg til raske forsøgspersoner. Den gennemsnitlige totale systemiske clearance af dapagliflozin administreret intravenøst var 207 ml/min. Dapagliflozin og relaterede metabolitter elimineres primært via udskillelse i urinen med mindre end 2 % som uændret dapagliflozin. Efter administration af en 50 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-dapagliflozindosis blev 96 % genfundet, 75 % i urinen og 21 % i afføringen. I afføringen blev ca. 15 % af dosen udskilt som det oprindelige lægemiddel.

## Linearitet

Eksposeringen for dapagliflozin øgedes proportionalt med stigningen i dapagliflozindosis over området fra 0,1 til 500 mg, og dets farmakokinetik ændredes ikke over tid ved gentagen daglig dosis i op til 24 uger.

## Særlige populationer

### Nedsat nyrefunktion

Ved *steady state* (20 mg dapagliflozin én gang dagligt i 7 dage) havde forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (i henhold til iohexol plasma-clearance) gennemsnitlige systemiske eksposeringer for dapagliflozin, der var henholdsvis 32 %, 60 % og 87 % højere end dem hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og normal nyrefunktion. *Steady state*-udskillelsen af glukose i urinen over 24 timer var stærkt afhængig af nyrefunktionen, og der blev udskilt 85, 52, 18 og 11 g glukose/dag af forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og normal nyrefunktion eller henholdsvis let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Indvirkningen af hæmodialyse på eksposering for dapagliflozin er ukendt. Virkningen af nedsat nyrefunktion på den systemiske eksposering blev evalueret i en populationsfarmakokinetisk model. I overensstemmelse med tidligere resultater var det forventede model AUC højere hos patienter med kronisk nyresygdom i sammenligning med patienter med normal nyrefunktion og var ikke signifikant forskellig hos patienter med kronisk nyresygdom med type 2-diabetes mellitus og uden diabetes.

### Nedsat leverfunktion

Hos forsøgspersoner med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A og B) var det gennemsnitlige  $C_{\max}$  og AUC af dapagliflozin op til henholdsvis 12 % og 36 % højere sammenlignet med tilsvarende raske kontrolpersoner. Disse ændringer blev ikke betragtet som klinisk relevante. Hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) var det gennemsnitlige  $C_{\max}$  og AUC af dapagliflozin henholdsvis 40 % og 67 % højere end hos tilsvarende raske kontrolpersoner.

### Ældre ( $\geq 65$ år)

Der er ingen klinisk relevant øgning i eksposeringen baseret på alder alene hos forsøgspersoner op til 70 år. Der kan dog forventes en forøget eksposering på grund af den aldersrelaterede nedgang i nyrefunktionen. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at drage konklusioner vedrørende eksposering hos patienter  $> 70$  år.

### Pædiatrisk population

Farmakokinetikken og farmakodynamikken (glukosuri) hos børn med type 2-diabetes mellitus i alderen 10-17 år lignede dem, der blev observeret hos voksne med type 2-diabetes mellitus.

### Køn

Den gennemsnitlige dapagliflozin AUCss hos kvinder blev vurderet til at være ca. 22 % højere end hos mænd.

### Race

Der var ingen klinisk relevante forskelle i systemiske eksposeringer mellem den hvide, sorte eller asiatiske race.

### Legemsvægt

Eksposeringen for dapagliflozin viste sig at falde med øget vægt. Som følge heraf kan patienter med lav vægt have en noget højere eksposering, og patienter med høj vægt en noget lavere eksposering. Forskellene i eksposering blev dog ikke betragtet som klinisk relevante.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt

fertilitet. Dapagliflozin inducerede hverken tumorer hos mus eller rotter ved nogle af de doser, der blev evalueret i toårige karcinogenicitetsstudier.

### Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Direkte administration af dapagliflozin til unge rotter under fravænning og indirekte eksponering i den sene graviditet (tidsperiode, der svarer til andet og tredje trimester af graviditeten hvad angår modningen af nyrerne hos mennesker) og under amning er hver især forbundet med øget forekomst af og/eller sværhedsgrad af dilatation af nyrebækken og -tubuli hos afkom.

I et toksicitetsstudie med ungdyr, hvor unge rotter blev behandlet direkte med dapagliflozin fra postnatal dag 21 indtil postnatal dag 90, blev der rapporteret dilatationer af nyrebækken og -tubuli ved alle dosisniveauer; ungerne eksponering ved den lavest testede dosis var  $\geq 15$  gange den maksimalt anbefalede humane dosis. Disse resultater var forbundet med dosisrelateret øgning af nyrernes vægt og makroskopisk nyreforstørrelse observeret ved alle doser. Dilatation af nyrebækken og -tubuli observeret hos unge dyr var ikke reversibel inden for den omtrentlige restitutionstidsperiode på 1 måned.

I et separat studie af præ- og postnatal udvikling blev moderrotter doseret fra gestationsdag 6 til og med postnatal dag 21, og unger blev indirekte eksponeret in utero og igennem hele ammeperioden. (Der blev udført et satellitstudie for at vurdere dapagliflozin-eksponeringer i mælk og unger). Der blev observeret øget forekomst eller sværhedsgrad af dilatation af nyrebækkenet hos voksent afkom af behandlede moderdyr, dog kun ved højeste testdosis (forbundne eksponeringer for dapagliflozin af moderdyr og unger var henholdsvis 1.415 gange og 137 gange de humane værdier ved den maksimale anbefalede humane dosis). Yderligere udviklingstoksicitet var begrænset til dosisrelaterede reduktioner i ungerne legemsvægt og blev kun observeret ved doser  $\geq 15$  mg/kg/dag (forbundet med eksponeringer af ungerne, der var  $\geq 29$  gange de humane værdier ved den maksimale anbefalede humane dosis). Maternel toksicitet blev kun påvist ved højeste testdosis og var begrænset til forbigående reduktion i legemsvægt og foderindtagelse ved dosering. *No observed adverse effect level* (NOAEL) for udviklingsmæssig toksicitet, den laveste dosis testet, er forbundet med en multipel af moderdyrets systemiske eksponering, som er ca. 19 gange den humane værdi ved den maksimale anbefalede humane dosis.

I yderligere studier af embryo-føtal udvikling hos rotter og kaniner blev der givet dapagliflozin i intervaller, der faldt sammen med de vigtigste perioder for organogenesen i hver art. Der blev ikke observeret hverken maternel eller udviklingsmæssig toksicitet hos kaniner ved nogen af de testede doser; den højeste dosis testet er forbundet med en multipel af systemisk eksponering, som er ca. 1.191 gange den maksimale anbefalede humane dosis. Hos rotter var dapagliflozin hverken embryoføtal eller teratogen ved eksponeringer op til 1.441 gange den maksimale anbefalede humane dosis.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)

Lactosemonohydrat

Crospovidon (E1202)

Magnesiumstearat (E470b)

Natriumlaurylsulfat

Siliciumdioxid, kolloid vandfri

Mannitol

## Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 6000 (E1521)  
Talcum (E553b)  
Gul jernoxid (E172)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

Beholdere; 2 år  
Blisterpakninger; 4 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/aluminium/PVC-aluminium-blisterkort i pakninger med 14, 28, 30 eller 98 filmovertrukne tabletter, kalenderblisterkort i pakninger med 28 eller 98 filmovertrukne tabletter og perforerede enkeltdosisblisterkort i pakninger med  $14 \times 1$ ,  $28 \times 1$ ,  $30 \times 1$  eller  $98 \times 1$  filmovertrukne tabletter.

HDPE-beholdere (polyethylen med høj densitet) med børnesikkert PP-lukke (polypropylen) i pakninger med 30 eller 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

### Dapagliflozin Viartis 5 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/23/1721/001  
EU/1/23/1721/002  
EU/1/23/1721/003  
EU/1/23/1721/004  
EU/1/23/1721/005  
EU/1/23/1721/006

EU/1/23/1721/007  
EU/1/23/1721/008  
EU/1/23/1721/009  
EU/1/23/1721/010  
EU/1/23/1721/011  
EU/1/23/1721/012

Dapagliflozin Viatris 10 mg filmoovertrukne tabletter

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF  
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. marts 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE  
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN  
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Mylan Hungary Kft.  
Mylan Utca 1  
Komárom, 2900, Ungarn

Mylan Germany GmbH  
Benzstrasse 1  
61352 Bad Homburg  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE, 5 MG BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dapagliflozin Viartis 5 mg filmoovertrukne tabletter  
dapagliflozin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 5 mg dapagliflozin

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoovertrukket tablet

Blisterpakning: 14 filmoovertrukne tabletter

Blisterpakning: 28 filmoovertrukne tabletter

Blisterpakning: 30 filmoovertrukne tabletter

Blisterpakning: 98 filmoovertrukne tabletter

Kalenderpakning: 28 filmoovertrukne tabletter

Kalenderpakning: 98 filmoovertrukne tabletter

Enkeltdosisblisterpakning: 14 × 1 filmoovertrukne tabletter

Enkeltdosisblisterpakning: 28 × 1 filmoovertrukne tabletter

Enkeltdosisblisterpakning: 30 × 1 filmoovertrukne tabletter

Enkeltdosisblisterpakning: 98 × 1 filmoovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dapagliflozin Viatris 5 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER****IKKE-PERFORERET BLISTERKORT 5 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dapagliflozin Viatriis 5 mg filmoovertrukne tabletter  
dapagliflozin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatriis Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER****IKKE-PERFORERET KALENDERBLISTERKORT 5 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dapagliflozin Viartis 5 mg filmoovertrukne tabletter  
dapagliflozin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

MAN. TIRS. ONS. TORS. FRE. LØR. SØN.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER****PERFORERET ENKELTDOSISBLISTERKORT 5 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dapagliflozin Viatriis 5 mg filmovertrukne tabletter  
dapagliflozin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatriis Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE OG ETIKET TIL BEHOLDER 5 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dapagliflozin Viatris 5 mg filmoovertrukne tabletter  
dapagliflozin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 5 mg dapagliflozin

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoovertrukket tablet

30 filmoovertrukne tabletter

90 filmoovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**



<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

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

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

Dapagliflozin Viartis 5 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

*Kun på yderpakningen:*

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

*Kun på yderpakningen:*

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE, 10 MG BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dapagliflozin Viartis 10 mg filmovertukne tabletter  
dapagliflozin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertukket tablet indeholder 10 mg dapagliflozin

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertukket tablet

Blisterpakning: 14 filmovertukne tabletter

Blisterpakning: 28 filmovertukne tabletter

Blisterpakning: 30 filmovertukne tabletter

Blisterpakning: 98 filmovertukne tabletter

Kalenderpakning: 28 filmovertukne tabletter

Kalenderpakning: 98 filmovertukne tabletter

Enkeltdosisblisterpakning: 14 × 1 filmovertukne tabletter

Enkeltdosisblisterpakning: 28 × 1 filmovertukne tabletter

Enkeltdosisblisterpakning: 30 × 1 filmovertukne tabletter

Enkeltdosisblisterpakning: 98 × 1 filmovertukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dapagliflozin Viartis 10 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER****IKKE-PERFORERET BLISTERKORT 10 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dapagliflozin Viartis 10 mg filmoovertrukne tabletter  
dapagliflozin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER****IKKE-PERFORERET KALENDERBLISTERKORT 10 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dapagliflozin Viartis 10 mg filmovertrukne tabletter  
dapagliflozin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

MAN. TIRS. ONS. TORS. FRE. LØR. SØN.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER****PERFORERET ENKELTDOSISBLISTERKORT 10 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dapagliflozin Viatriis 10 mg filmovertrukne tabletter  
dapagliflozin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatriis Limited

**3. UDLØBSDATO**

Exp

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE OG ETIKET TIL BEHOLDER 10 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dapagliflozin Viartis 10 mg filmovertrukne tabletter  
dapagliflozin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 10 mg dapagliflozin

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter

90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dapagliflozin Viartis 10 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

*Kun på yderpakningen:*

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*Kun på yderpakningen:*

PC  
SN  
NN

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **Dapagliflozin Viatris 5 mg filmoovertrukne tabletter Dapagliflozin Viatris 10 mg filmoovertrukne tabletter dapagliflozin**

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dapagliflozin Viatris
3. Sådan skal du tage Dapagliflozin Viatris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Hvad er Dapagliflozin Viatris**

Dapagliflozin Viatris indeholder det aktive stof dapagliflozin. Det tilhører en gruppe lægemidler kaldet "natriumglukose co-transporter-2 (SGLT2)-hæmmere". De virker ved at blokere SGLT2-proteinet i nyrerne. Ved at blokere dette protein fjernes blodsukker (glukose), salt (natrium) og vand fra din krop via urinen.

##### **Hvad anvendes Dapagliflozin Viatris til**

Dapagliflozin Viatris anvendes til behandling af:

- **Type 2-diabetes**
  - hos voksne og børn i alderen 10 år og derover.
  - hvis din type 2-diabetes ikke kan kontrolleres med diæt og motion.
  - Dapagliflozin Viatris kan tages alene eller sammen med andre lægemidler til behandling af diabetes.
  - det er vigtigt, at du fortsætter med at følge de råd om kost og motion, som din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken har givet dig.
- **Hjertesvigt**
  - hos voksne (18 år og derover), når hjertet ikke pumper blodet så godt som det burde.
- **Kronisk nyresygdom**
  - hos voksne med nedsat nyrefunktion.

##### **Hvad er type 2-diabetes, og hvordan hjælper Dapagliflozin Viatris?**

- Type 2-diabetes er den type diabetes, hvor din krop ikke producerer nok insulin, eller kroppen ikke kan udnytte det insulin, som den producerer, godt nok. Det fører til forhøjet blodsukker. Dette kan føre til alvorlige problemer som hjerte- eller nyresygdom, blindhed og dårlig blodcirkulation i dine arme og ben.
- Dapagliflozin Viatris virker ved at fjerne det overskydende sukker fra kroppen. Det kan også hjælpe med at forebygge hjertesygdom.

**Hvad er hjertesvigt, og hvordan hjælper Dapagliflozin Viatris?**

- Denne type hjertesvigt opstår, når hjertet ikke pumper blod til lungerne og resten af kroppen så godt som det burde. Dette kan føre til alvorlige medicinske problemer og behov for hospitalsbehandling.
- De mest almindelige symptomer på hjertesvigt er åndenød, en følelse af at være træt eller meget træt hele tiden og hævelse af anklerne.
- Dapagliflozin Viatris beskytter dit hjerte mod at få det værre og forbedrer dine symptomer. Det kan mindske behovet for at komme på hospitalet og kan hjælpe nogle patienter med at leve længere.

**Hvad er kronisk nyresygdom, og hvordan hjælper Dapagliflozin Viatris?**

- Når du har kronisk nyresygdom, kan dine nyrer gradvist miste funktionen. Dette betyder, at de ikke vil være i stand til at rense og filtrere dit blod, som det ellers er meningen. Manglende nyrefunktion kan medføre alvorlige helbredsproblemer og behov for hospitalsbehandling.
- Dapagliflozin Viatris hjælper med at beskytte dine nyrer mod at miste deres funktion. Det kan hjælpe nogle patienter til at leve længere.

**2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dapagliflozin Viatris****Tag ikke Dapagliflozin Viatris**

- hvis du er allergisk over for dapagliflozin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

**Advarsler og forsigtighedsregler**

Du skal straks kontakte læge eller nærmeste hospital:

Diabetisk ketoacidose

- Hvis du har diabetes og oplever kvalme, opkastning, mavesmerter, udtalt tørst, hurtig og dyb vejtrækning, forvirring, usædvanlig søvnighed eller træthed, dine ånde lugter sødligt, en sød eller metallisk smag i munden eller en forandret lugt af din urin eller sved, eller hurtigt vægttab.
- De ovennævnte symptomer kan være tegn på "diabetisk ketoacidose" – en sjælden, men alvorlig, til tider livstruende komplikation, du kan få ved diabetes på grund af forhøjet niveau af "ketonstoffer" i urinen eller blodet, som kan ses i laboratorieanalyser.
- Risikoen for at udvikle diabetisk ketoacidose kan være forøget ved længerevarende faste, overdreven alkoholindtagelse, dehydrering, pludselig nedsættelse af insulindosis eller øget behov for insulin på grund af større operationer eller alvorlig sygdom.
- Når du behandles med Dapagliflozin Viatris, kan diabetisk ketoacidose forekomme, selvom dit blodsukterniveau er normalt.

Hvis du har en formodning om, at du har diabetisk ketoacidose, skal du straks kontakte en læge eller nærmeste hospital og ikke tage dette lægemiddel.

Nekrotiserende fasciitis i mellemkødet

- Kontakt øjeblikkeligt lægen, hvis du oplever en kombination af smerter, ømhed, rødme eller hævelse af kønsdelene eller i området mellem kønsdelene og anus med feber eller generel utilpashed. Disse symptomer kan være et tegn på en sjælden, men alvorlig og muligvis livstruende infektion (såkaldt nekrotiserende fasciitis i mellemkødet eller Fourniers gangræn), der ødelægger vævet under huden. Fourniers gangræn skal behandles øjeblikkeligt.

**Kontakt lægen, apotekpersonalet eller sygeplejersken, før du tager Dapagliflozin Viatris:**

- Hvis du har "type 1-diabetes" – den type, der normalt starter, når du er ung, og din krop ikke producerer noget insulin. Dapagliflozin Viatris må ikke anvendes til at behandle denne sygdom.
- Hvis du har diabetes og et nyreproblem – vil din læge måske bede dig om at tage nogle andre eller et andet lægemiddel for at kontrollere dit blodsukker.
- Hvis du har et leverproblem – vil din læge måske give dig en lavere startdosis.

- Hvis du tager lægemidler, der skal sænke dit blodtryk (anti-hypertensiva) og har en sygehistorie med for lavt blodtryk (hypotension). Der er yderligere oplysninger under "Brug af andre lægemidler sammen med Dapagliflozin Viatriis".
- Hvis du har meget høje niveauer af sukker i blodet, som kan gøre dig dehydreret (få dig til at tabe for meget kropsvæske). Mulige tegn på dehydrering er anført i punkt 4. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis du får et af disse symptomer.
- Hvis du har eller senere får kvalme, opkastning eller feber, eller hvis du ikke er i stand til at spise eller drikke. I så fald kan du komme i væskeunderskud (blive dehydreret). For at forebygge dehydrering vil din læge måske opfordre dig til at stoppe med Dapagliflozin Viatriis, indtil du får det bedre.
- Hvis du ofte får urinvejsinfektioner.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), så tal med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du begynder at tage Dapagliflozin Viatriis.

### Diabetes og fodpleje

Hvis du har diabetes, er det vigtigt, at du får kontrolleret dine fødder regelmæssigt og overholder den rådgivning om fodpleje, som du får af din læge eller sygeplejerske.

### Glukose i urinen

På grund af Dapagliflozin Viatriis' virkemåde vil urinprøver vise, at du har sukker (glukose) i urinen, mens du tager dette lægemiddel.

### **Børn og unge**

Dapagliflozin Viatriis kan bruges til børn i alderen 10 år og derover til behandling af type 2-diabetes. Der foreligger ingen data for børn under 10 år.

Dapagliflozin Viatriis frarådes til børn og unge under 18 år til behandling af hjertesvigt eller til behandling af kronisk nyresygdom, da det ikke er blevet undersøgt hos disse patienter.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Dapagliflozin Viatriis**

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Fortæl det altid til lægen:

- Hvis du tager vanddrivende lægemidler (diuretika).
- Hvis du tager andre lægemidler, som sænker sukkerindholdet i blodet, som f.eks. insulin eller et lægemiddel med "sulfonylurinstof". Din læge kan ønske at nedsætte dosen af disse andre lægemidler for at undgå at du får for lavt blodsukker (hypoglykæmi).
- Hvis du tager lithium, fordi Dapagliflozin Viatriis kan sænke niveauet af lithium i dit blod.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Hold op med at tage dette lægemiddel, hvis du bliver gravid, da det ikke bør tages i de sidste seks måneder af graviditeten. Tal med din læge om den bedste måde at kontrollere dit blodsukker på, mens du er gravid.

Tal med din læge, før du tager dette lægemiddel, hvis du ammer eller ønsker at amme. Du må ikke tage Dapagliflozin Viatriis, hvis du ammer. Det vides ikke, om dette lægemiddel går over i modermælken.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Dapagliflozin Viatriis påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Hvis du tager dette lægemiddel sammen med visse andre lægemidler såsom sulfonylurinstoffer eller insulin, kan dit blodsukker blive for lavt (hypoglykæmi), hvilket kan give symptomer såsom rysten, svedudbrud eller synspåvirkning og kan påvirke din evne til at færdes sikkert i trafikken og betjene maskiner.

Lad være med at køre bil og arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du bliver svimmel, når du tager Dapagliflozin Viatris.

#### **Dapagliflozin Viatris indeholder lactose**

Dapagliflozin Viatris indeholder lactose (mælkesukker). Kontakt din læge, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

#### **Dapagliflozin Viatris indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **3. Sådan skal du tage Dapagliflozin Viatris**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

#### **Hvor meget skal du tage**

- Den anbefalede dosis er én 10 mg tablet hver dag.
- Din læge kan starte din behandling med en 5 mg dosis, hvis du har en leversygdom.
- Din læge vil ordinere den styrke, der passer til dig.

#### **Sådan tages dette lægemiddel**

- Slug tabletten hel med et halvt glas vand. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.
- Du kan tage tabletten med eller uden mad.
- Tabletten kan indtages når som helst på dagen. Du bør dog forsøge at tage den på samme tidspunkt hver dag. Dette vil hjælpe dig til at huske at tage den.

Din læge kan ordinere Dapagliflozin Viatris sammen med andre lægemidler. Husk at tage det eller de andre lægemidler, som din læge har fortalt dig, at du skal. Det vil hjælpe med at opnå de bedste resultater for dit helbred.

Kost og motion kan hjælpe din krop med at bruge blodsukkeret bedre. Hvis du har diabetes er det vigtigt at forblive på et diæt- og træningsprogram, som lægen anbefaler, mens du tager Dapagliflozin Viatris.

#### **Hvis du har taget for meget Dapagliflozin Viatris**

Hvis du har taget flere Dapagliflozin Viatris tabletter, end du skulle, skal du straks tale med lægen eller tage på hospitalet.

Medbring lægemidlets emballage.

#### **Hvis du har glemt at tage Dapagliflozin Viatris**

Hvis du har glemt at tage en tablet, skal du gøre som beskrevet nedenfor (afhængigt af hvor længe der er til næste dosis).

- Hvis der er 12 timer eller mere til din næste dosis: Tag en dosis Dapagliflozin Viatris, så snart du kommer i tanke om det. Tag derpå den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Hvis der er mindre end 12 timer til den næste dosis: Spring den glemte tablet over. Tag derpå den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis Dapagliflozin Viatris som erstatning for den glemte dosis.

### Hvis du holder op med at tage Dapagliflozin Viatriis

Hold ikke op med at tage Dapagliflozin Viatriis uden først at tale med din læge. Hvis du har diabetes, kan dit blodsukker stige, hvis du ikke tager dette lægemiddel.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### Kontakt straks en læge eller nærmeste skadestue, hvis du får nogen af følgende bivirkninger:

- **angioødem**, ses meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer).  
Nedenstående symptomer er tegn på angioødem:
  - hævelse af ansigt, tunge eller svælg
  - synkebesvær
  - nældefeber og åndedrætsbesvær.
- **diabetisk ketoacidose** – dette er sjældent hos patienter med type 2-diabetes (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).  
Nedenstående symptomer er tegn på diabetisk ketoacidose (se også punkt 2, Advarsler og forsigtighedsregler):
  - forhøjet niveau af "ketonstoffer" i urinen eller blodet
  - kvalme eller opkastning
  - mavesmerter
  - udtalt tørst
  - hurtig og dyb vejrtrækning
  - forvirring
  - usædvanlig søvnighed eller træthed
  - dine ånde lugter sødligt, en sød eller metallisk smag i munden eller en forandret lugt af din urin eller sved
  - hurtigt vægttab.

Dette kan forekomme uanset niveauet af blodsukker. Lægen kan beslutte at stoppe behandlingen med Dapagliflozin Viatriis midlertidigt eller permanent.

- **nekrotiserende fasciitis i mellemkødet** (Fourniers gangræn), en alvorlig bløddelsinfektion i kønsdelene eller området mellem kønsdelene og anus, forekommer meget sjældent.

### Stop med at tage Dapagliflozin Viatriis og opsøg hurtigst muligt en læge, hvis du får nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

- **urinvejsinfektion** – en almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).  
Følgende er tegn på en alvorlig urinvejsinfektion:
  - feber og/eller kulderystelser
  - brændende fornemmelse ved vandladning
  - smerter i ryggen eller siden.

Hvis du ser blod i urinen, skal du straks fortælle det til din læge; dette forekommer dog sjældent.

### Kontakt snarest muligt din læge, hvis du får en af følgende bivirkninger:

- **lavt blodsukker** (hypoglykæmi) er meget almindeligt (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer) hos diabetespatienter, når dette lægemiddel tages sammen med et sulfonylurinstof eller insulin. Følgende er tegn på lavt blodsukker:
  - rysten, svedtendens, stærk angstfølelse, hurtig hjerterytme (puls)

- sultfølelse, hovedpine, synsforstyrrelser
- humørsvingninger eller forvirring.

Din læge vil fortælle dig, hvordan du skal behandle for lavt blodsukker, og hvad du skal gøre, hvis du får nogen af ovenstående tegn.

### **Andre bivirkninger, når du tager Dapagliflozin Viatri:**

#### **Almindelige**

- svampeinfektion (trøske) på penis eller i skeden (tegn på dette kan være irritation, kløe, usædvanlig udflåd eller lugt)
- rygsmerter
- vandladning af større mængder urin end sædvanligt og hyppigere vandladningstrang
- ændringer i mængden af kolesterol eller fedtstoffer i blodet (påvist i blodprøver)
- øgning af antal røde blodlegemer i blodet (påvist i blodprøver)
- nedsat kreatininclearance (påvist i prøver) i starten af behandlingen
- svimmelhed
- udslæt

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- tab af for meget væske fra din krop (dehydrering, tegnene kan omfatte meget tør eller klæbrig mund, at lade lidt eller ingen urin eller hurtig hjerterytme)
- tørst
- forstoppelse
- opvågningen om natten for at lade vandet
- mundtørhed
- vægttab
- forhøjet kreatinin (viser sig ved laboratorieblodprøver) i starten af behandlingen
- forhøjet urea (viser sig ved laboratorieblodprøver)

Meget sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- betændelse i nyrene (tubulointerstitiel nefritis)

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen, blisterkortet og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.



## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Dapagliflozin Viatris indeholder:

- Aktivt stof: dapagliflozin.  
Hver Dapagliflozin Viatris 5 mg filmovertrukket tablet indeholder 5 mg dapagliflozin.  
Hver Dapagliflozin Viatris 10 mg filmovertrukket tablet indeholder 10 mg dapagliflozin.
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletterne: mikrokrySTALLINSK cellulose (E460i), lactosemonohydrat (se punkt 2, "Dapagliflozin Viatris indeholder laktose"), crospovidon (E1202), magnesiumstearat (E470b), natriumlaurylsulfat (se punkt 2, "Dapagliflozin Viatris indeholder natrium"), kolloidt vandfrit siliciumdioxid, mannitol.  
Filmovertræk: polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), macrogol 6000 (E1521), talcum (E553b), gul jernoxid (E172).

### Udseende og pakningstørrelser

Dapagliflozin Viatris 5 mg filmovertrukne tabletter er gule, runde og bikonvekse med en diameter på ca. 7 mm, med "5" præget på den ene side og intet på den anden side.

Dapagliflozin Viatris 10 mg filmovertrukne tabletter er gule, ruderformede, bikonvekse med dimensionerne ca. 11 × 8 mm, med "10" præget på den ene side og intet på den anden side.

Dapagliflozin Viatris 5 mg tabletter fås i:

Aluminiumsblisterkort i pakningsstørrelser med 14, 28, 30 eller 98 filmovertrukne tabletter.

Kalenderblisterkort i pakningsstørrelser med 28 eller 98 filmovertrukne tabletter.

Perforerede enkelt dosisblisterkort i pakningsstørrelser med 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1 eller 98 × 1 filmovertrukne tabletter.

Beholdere i pakningsstørrelser med 30 eller 90 filmovertrukne tabletter.

Dapagliflozin Viatris 10 mg tabletter fås i:

Aluminiumsblisterkort i pakningsstørrelser med 14, 28, 30 eller 98 filmovertrukne tabletter.

Kalenderblisterkort i pakningsstørrelser med 28 eller 98 filmovertrukne tabletter.

Perforerede enkelt dosisblisterkort i pakningsstørrelser med 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1 eller 98 × 1 filmovertrukne tabletter.

Beholdere i pakningsstørrelser med 30 eller 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Irland

### Fremstiller

Mylan Hungary Kft.

Mylan Utca 1

Komárom, 2900, Ungarn

Mylan Germany GmbH

Benzstrasse 1

61352 Bad Homburg

Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

Viatriis Pharmaceuticals, S.L

Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Lietuva**

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan BV

Tel: +31 (0) 20 426 3300

**Norge**

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

**Polska**

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**  
GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 2286 3100

**Sverige**  
Viatis AB  
Tel: + 46 (0) 8 630 19 00

**Latvija**  
Viatis SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.