

フォーシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 フォシーガ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	3
1.5.1 開発に至った経緯.....	4
1.5.2 開発の経緯.....	4
1.5.2.1 品質に関する試験の概略.....	5
1.5.2.2 非臨床試験の概略.....	5
1.5.2.3 臨床試験の概略.....	5
1.5.3 臨床的有用性.....	5
1.5.4 実施中のダパグリフロジンの臨床試験.....	5

表目次

表 1 医薬品承認事項一部変更承認申請における申請効能又は効果（案）並びに申請用法及び用量（案）.....	4
表 2 現在実施中のダパグリフロジンの臨床試験.....	5

図目次

図 1 開発の経緯図.....	5
-----------------	---

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
DAPA-CKD 試験	D169AC00001 試験を指す
DECLARE 試験	D1693C00001 試験（DECLARE-TIMI 58 試験）を指す
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction：左室駆出率の保たれた心不全
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter 2：ナトリウム・グルコース共輸送体 2
T1DM	Type 1 diabetes mellitus：1 型糖尿病
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病

1.5.1 開発に至った経緯

ダパグリフロジン（FORXIGATM/FARXIGA[®]/EDISTRIDE^{TM1}）は非常に強力で、選択的かつ可逆的な SGLT2 阻害剤であり、糖尿病患者の血糖コントロールを改善するとともに、糖尿病合併の有無にかかわらず心血管保護作用及び腎保護作用を示す。

ダパグリフロジンは現在、T2DM の治療における食事及び運動療法の補助療法として 100 カ国以上の国で承認を取得しており、最初の承認はオーストラリアで 2012 年 10 月 5 日に取得し、2012 年 11 月 12 日に欧州連合、2014 年 1 月 8 日に米国で承認を取得した。第 IIIb 相試験である D1693C00001 試験（DECLARE 試験）の EMA（2019 年 7 月）及び FDA（2019 年 10 月）による肯定的な評価の後、T2DM 患者における心不全による入院のリスク減少、及び一部の地域ではさらに T2DM 患者における腎障害に対するダパグリフロジン投与のベネフィットに関するエビデンスが、ダパグリフロジンの添付文書に追加された。

ダパグリフロジンは T1DM 治療の効能追加が欧州連合及び日本（2019 年 3 月）で承認されており、さらに左室駆出率の低下した成人心不全患者の治療についての効能追加が米国（2020 年 5 月）と欧州連合（2020 年 11 月）で承認され、世界の他の国の規制当局において審査中である。

本邦においては 2014 年 3 月に T2DM の効能・効果で承認を取得し、2019 年 3 月に T1DM、2020 年 11 月に慢性心不全の効能・効果の追加承認を取得し、現在臨床使用されている。用法・用量は、T2DM に対しては「通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。」、T1DM に対しては「インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。」、慢性心不全に対しては「通常、成人にはダパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。」として承認されている。

今回の医薬品承認事項一部変更承認申請は、ダパグリフロジン 10 mg 投与による CKD の治療を検証するためにデザインされた評価資料 D169AC00001 試験（DAPA-CKD 試験）1 試験に基づいて、新たな適応症取得を申請するものであり、効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）は表 1 に示すとおりである。また今回の申請を行う科学的背景については、概括評価本体の 2.5.1.3 項を参照されたい。

表 1 医薬品承認事項一部変更承認申請における申請効能又は効果（案）並びに申請用法及び用量（案）

効能又は効果（案）	慢性腎臓病
用法及び用量（案）	通常、成人にはダパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

1.5.2 開発の経緯

慢性腎臓病を予定効能・効果とする本申請にかかるダパグリフロジンの開発の経緯図を図 1 に示す。

¹ FORXIGA 及び EDISTRIDE はアストラゼネカグループの商標である。米国において FARXIGA はアストラゼネカグループの商標として登録されている。

図 1 開発の経緯図

	CTD 番号	試験項目	2017	2018	2019	2020
臨床	5.3.5.1.1	第 III 相試験 D1699AC00001	2 ◆-----			6 -----◆

1.5.2.1 品質に関する試験の概略

今回の申請にあたり、品質に関する新たな試験は実施していない。

1.5.2.2 非臨床試験の概略

今回の申請にあたり、新たな非臨床試験は実施していない。

1.5.2.3 臨床試験の概略

当該内容については、概括評価本体の 2.5.4.1 項に記載した。

1.5.3 臨床的有用性

当該内容については、概括評価本体の 2.5.6.3 項に記載した。

1.5.4 実施中のダパグリフロジンの臨床試験

ダパグリフロジンに関して、左室駆出率の保たれた心不全患者を対象とした臨床開発プログラムが進行中である。本邦における現在実施中の臨床試験を表 2 に示した。

表 2 現在実施中のダパグリフロジンの臨床試験

対象患者	試験の相	デザイン	目的	症例数
左室駆出率の保たれた心不全 (HFpEF)	国際共同第 III 相 (D169CC00001)	国際多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験 (プラセボ、10 mg)	心不全の悪化又は心血管死の発現に対するダパグリフロジンの効果を検討する	6100 例 (内日本人 420 例) (予定)

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

1.6 外国における使用状況等に関する資料
フォシーガ[®]錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
1.6.1 外国における使用状況	3
1.6.2 主要国の添付文書の概要	4

表目次

表 1 主要国の承認状況	3
表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要	4

1.6.1 外国における使用状況

ダパグリフロジンは現在、成人の2型糖尿病の治療における食事及び運動療法の補助療法として、100カ国以上の国で承認を取得している。2012年11月に欧州連合において、2014年1月には米国において、それぞれ承認を取得した。また、心不全の適応症で、2020年5月に米国で、同年11月に欧州連合で承認を取得した。さらに、米国、ニュージーランド、インド及びエクアドルでは慢性腎臓病の適応症で、欧州連合では1型糖尿病の治療薬として承認を取得している。主要国での承認状況の詳細を表1に示した。

表1 主要国の承認状況

国名・地域名	販売名	承認年月日
欧州連合	Forxiga 5mg film-coated tablets, Forxiga 10mg film-coated tablets	2012年11月12日
米国	FARXIGA (dapagliflozin) tablets	2014年1月8日

1.6.2 主要国の添付文書の概要

主要国の添付文書の概要として、欧州連合及び米国では慢性腎臓病の適応症で承認申請を行っており、その審査中の添付文書案を表 2 に示す。

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
効能・効果	効能・効果 <u>2 型糖尿病</u> フォシーガは、食事療法及び運動療法では血糖コントロールが不十分な成人 2 型糖尿病患者の治療において、以下の方法で用いる。 - 不耐性のためメトホルミン投与が適切ではないと考えられる場合の単剤療法 2 型糖尿病に対するその他の治療薬との併用療法 併用療法に関する試験結果、血糖コントロール、心血管及び腎イベントに対する効果、及び検討した対象集団については、「特別な警告及び使用上の注意」、「他の医薬品との相互作用、その他の相互作用」「薬力学的特性」の項を参照のこと。 <u>1 型糖尿病</u> フォシーガは、適切なインスリン療法を行っても、インスリン単剤では血糖コントロールが不十分な BMI 27kg/m² 以上の成人 1 型糖尿病患者の治療において、インスリンに追加して用いる。 <u>心不全</u> フォシーガは、左室駆出率の低下した成人の症候性心不全の治療において用いる。 <u>慢性腎臓病</u>	効能・効果 2 型糖尿病 FARXIGA は、成人 2 型糖尿病患者に用いる。 - 血糖コントロールの改善を目的とした、食事療法及び運動療法の補助治療。 - 確定診断された心血管疾患（CVD）又は複数の心血管リスク因子を有する成人 2 型糖尿病患者の心不全による入院リスク低減。 心不全 - FARXIGA は、左室駆出率が低下した成人心不全患者（NYHA 心機能分類 II～IV）における心血管死及び心不全による入院のリスク低減に用いる。 慢性腎臓病（CKD） - FARXIGA は、進行のリスクのある成人慢性腎臓病患者における推算糸球体濾過値（eGFR）の持続的な低下、末期腎不全（ESKD）、心血管死、心不全による入院に用いる。 使用に関する制限事項 1 型糖尿病患者の治療や糖尿病ケトアシドーシスの治療を目的とした本剤の投与は推奨されない。

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国						
	フォシーガは、成人の慢性腎臓病の治療において用いる。	- eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の 2 型糖尿病患者の血糖コントロール改善を目的とした本剤の投与は推奨されない。本剤の作用機序からこのような患者では有効性が期待できない。 - 多発性嚢胞腎、腎臓病治療を目的として免疫抑制剤を最近投与した又は投与中の患者への本剤の投与は推奨されない。本剤はこのような患者では有効性が期待できない。						
用法・用量	用法・用量 <u>用量</u> <u>2 型糖尿病</u> 推奨用量はダパグリフロジンとして 1 日 1 回 10mg である。 インスリン又はスルホニル尿素等のインスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖症のリスク軽減のためインスリン又はインスリン分泌促進薬を減量することを考慮してもよい。 <u>1 型糖尿病</u> フォシーガによる治療は、1 型糖尿病専門医が開始し管理すること。 推奨用量は 5mg 1 日 1 回である。 ダパグリフロジンはインスリンへの追加としてのみ投与すること。 ダパグリフロジンによる治療を開始する前に、 - 糖尿病ケトアシドーシス（DKA）のリスク因子について評価すること。 - ケトン体が正常値であることを確認すること。ケトン値の上昇が認められる場合は（血中ベータヒドロキシ酪酸塩 0.6mmol/L 超又は尿中ケトン 1 プラス(+)）、ケトン値が正常値となるまでダパグリフロジンの投与を開始しないこと。 - 患者がケトン値をモニターできることを確認すること。	用法・用量 2.1 FARXIGA 投与開始前 FARXIGA の投与開始前に腎機能を評価すること。また、その後は臨床的な必要性に応じて腎機能を評価すること。 体液量の状態を評価し、必要に応じて、FARXIGA を開始する前に体液量の減少を是正すること。 2.2 推奨用量 eGFR に応じた推奨用量は下表のとおりである。 表 1. 推奨用量 <table><tr><th>eGFR (mL/min/1.73 m²)</th><th>推奨投与</th></tr><tr><td>eGFR 45 以上</td><td>血糖コントロール改善を目的とする場合の推奨開始用量は 5 mg 1 日 1 回経口投与である。必要があれば、10 mg 1 日 1 回経口投与に増量できる。[*] その他の効能・効果における推奨開始用量は 10 mg 1 日 1 回経口投与である。</td></tr><tr><td>eGFR 25 以上、45 未満</td><td>10mg 1 日 1 回経口投与[*]</td></tr></table>	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	推奨投与	eGFR 45 以上	血糖コントロール改善を目的とする場合の推奨開始用量は 5 mg 1 日 1 回経口投与である。必要があれば、10 mg 1 日 1 回経口投与に増量できる。 [*] その他の効能・効果における推奨開始用量は 10 mg 1 日 1 回経口投与である。	eGFR 25 以上、45 未満	10mg 1 日 1 回経口投与 [*]
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	推奨投与							
eGFR 45 以上	血糖コントロール改善を目的とする場合の推奨開始用量は 5 mg 1 日 1 回経口投与である。必要があれば、10 mg 1 日 1 回経口投与に増量できる。 [*] その他の効能・効果における推奨開始用量は 10 mg 1 日 1 回経口投与である。							
eGFR 25 以上、45 未満	10mg 1 日 1 回経口投与 [*]							

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国	
	- ダパグリフロジンによる治療の開始前1～2週間の間に患者がベースラインのケトン値を複数回測定し、ケトン値に影響する行動や環境について理解することが推奨される。 - 特別に患者教育の機会を設けて、DKA のリスク、DKA リスク因子を認識する方法、DKA の徴候及び症状、ケトン値をモニターすべき時期とその方法、及び測定したケトン値が高値であった場合の対処法について、患者を指導すること。 - 体液量減少のみられる患者では、ダパグリフロジンの投与開始前に当該事象を是正することが推奨される。 初回投与後の低血糖を予防するため、初回投与時に食事摂取時のインスリンボラス投与の 20%減量を検討してもよい。以降のボラス投与量は、血糖値に基づき個別に調整すること。ダパグリフロジン開始時の基礎インスリンの減量は推奨されない。開始後の基礎インスリンは血糖値に基づき調整すること。必要な場合、インスリンの減量は慎重に行い、ケトosis及び DKA を予防すること。 <i>投与中のケトンモニタリング</i> ダパグリフロジンの投与開始後1～2週間は、定期的にケトン値を測定すること。その後は、患者のライフスタイル及び/又はリスク因子に応じてケトン値の測定頻度を個別に調整すること。ケトン値が上昇したときの措置について患者を指導しておくこと。推奨される措置を表 1 に示す。尿中ケトン値よりも血中ケトン値の測定が望ましい。 表 1	25 未満	新たに投与を開始することは推奨されないが、eGFR 低下、ESKD、CV 死、hHF のリスクの低減を目的として 10mg 1 日 1 回の服用を継続することは可能である。
		透析	禁忌

*eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満の 2 型糖尿病患者における血糖コントロール改善を目的とした投与は推奨されない。本剤の作用機序からこのような患者では有効性が期待できない。
hHF：心不全による入院、CV：心血管、ESKD：末期腎疾患

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合				米国
	臨床期	血中ケトン値 (ベータヒドロ キシ酪酸塩)	尿中ケトン値	措置	
	ケトン 血症	0.6-1.5 mmol/L	Trace or Small +	インスリンの追加投与 及び飲水を要する可能 性がある。患者は血糖 値を測定し正常値以下 であれば糖質の追加摂 取を検討すること。 2時間後にケトン値を 再測定すること。 測定値のレベルが継続 し症状がある場合、患 者は直ちに医療機関を 受診しダパグリフロジ ンを中止すること。	
	DKAの 疑い	> 1.5-3.0 mmol/L	Moderate ++	患者は直ちに医療機関 を受診しダパグリフロ ジンを中止すること。 インスリンの追加投与 及び飲水を要する可能 性がある。患者は血糖 値を測定し正常値以下 であれば糖質の追加摂 取を検討すること。 2時間後にケトン値を 再測定すること。	
	DKAと 考えら れる	> 3.0 mmol/L	Large to very large +++ / ++++	患者は直ちに救急処置 室を受診しダパグリフ ロジンを中止するこ と。 インスリンの追加投与 及び飲水を要する可能 性がある。患者は血糖	

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合				米国
				値を測定し正常値以下であれば糖質の追加摂取を検討すること。	
	<u>心不全</u> 推奨用量はダパグリフロジンとして 1 日 1 回 10mg である。 DAPA-HF 試験において、ダパグリフロジンは他の心不全治療薬と併用された。 <u>慢性腎臓病</u> 推奨用量はダパグリフロジンとして 1 日 1 回 10mg である。 <u>特別な集団</u> <u>腎機能障害</u> 腎機能に基づく用量調節は不要である。糖尿病患者における、ダパグリフロジンのグルコース低下作用の有効性は糸球体濾過率（GFR）が 45mL/分未満の時に減弱し、重度の腎機能障害患者では認められない可能性が高い。したがって、糖尿病患者において GFR が 45mL/分未満に低下した場合は、追加のグルコース低下治療を考慮すること。 <u>肝障害患者</u> 軽度又は中等度の肝障害患者については、用量調整は不要である。重度の肝障害患者では、開始用量を 5 mg とすることが望ましい。十分な忍容性がある場合には、用量を 10 mg に増量すること。 <u>1 型糖尿病患者</u>				

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	フォシーガ 10mg は 1 型糖尿病患者における心不全または慢性腎臓病の治療には推奨されない。 <i>高齢者 (65 歳以上)</i> 年齢に基づく用量調整は推奨されない。 <i>小児</i> 0 歳から 18 歳未満の小児におけるダパグリフロジンの安全性、有効性はまだ確立されていない。利用可能なデータはない。 <u>投与方法</u> フォシーガは食事摂取の有無にかかわらず、一日のどの時点であっても一日一回経口投与する。錠剤はかまずに飲み込むこと。	
使用上の注意	禁忌 「賦形剤」の項に記載する有効成分又は添加物への過敏症	禁忌 - 本剤に対しアナフィラキシー反応や血管浮腫などの重篤な過敏症の既往歴のある患者（副作用の項参照）。 - 透析中の患者
	特別な警告及び使用上の注意 <u>腎機能障害患者</u> GFR<25mL/分の患者におけるダパグリフロジンの開始治療の経験は限られている。 ダパグリフロジンのグルコース低下作用の有効性は腎機能に依存するが、GFR<45mL/分の患者では減弱し、重度の腎機能障害患者では認められない可能性が高い。中等度腎機能障害（GFR<60mL/分）を有する糖尿病患者を対象とした試験において、副甲状腺ホルモン（PTH）増加、低血圧といった副作用が、プラセボよりもダパグリフロジン投与患者で多かった。 <u>肝障害患者</u>	警告及び使用上の注意 糖尿病患者におけるケトアシドーシス ケトアシドーシスとは緊急入院を要する生命を脅かす重篤な症状であり、市販後調査において、本剤や他のナトリウム・グルコース共輸送体（SGLT2）阻害薬を投与中の 1 型又は 2 型糖尿病患者でケトアシドーシスの発現が報告されている。1 型糖尿病患者におけるプラセボ対照試験では、プラセボを投与した患者と比較して SGLT2 阻害剤を投与した患者でケトアシドーシスのリスクが増大した。本剤投与中の患者ではケトアシドーシスによる死亡例も報告されている。1 型糖尿病患者の治療に使用すべきではない。 血糖値 250 mg/dL 未満でも本剤と関連のあるケトアシドーシスが発現することがあるので、本剤投与中の患者に重度の代謝性アシ

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	臨床試験では、肝障害患者における経験が限定されている。ダパグリフロジン曝露は重度の肝障害患者では増大する。 <u>体液量減少及び/又は低血圧のリスクがある患者への投与</u> 作用機序により、ダパグリフロジンは血圧を低下させるような利尿増加が臨床試験でみられており、これは血中グルコース濃度が非常に高い患者でより顕著となることがある。 ダパグリフロジンによる血圧低下がリスクとなっている患者、たとえば低血圧の既往があり降圧薬投与中の患者、高齢者に対しては注意すること。 体液量減少を発現する可能性のある併存疾患（消化管疾患など）を有する場合、体液量の状態を注意深く観察することが推奨される（診察、血圧測定、ヘマトクリットや電解質等の検査など）。体液量減少を発現した患者においては、体液量が是正されるまでダパグリフロジンの投与を中断することが推奨される。 <u>糖尿病ケトアシドーシス</u> DKA のリスクが高い患者においては、ナトリウム・グルコース共輸送体（SGLT2）阻害薬を慎重に投与すること。DKA のリスクが高い可能性のある患者とは、β細胞の分泌予備能が低下した患者（1型糖尿病患者、C ペプチド低値の2型糖尿病患者又は成人潜在性自己免疫性糖尿病（LADA）患者、膵炎の既往を有する患者など）、食事制限又は重度脱水に至る状態の患者、インスリンを減量した患者、及び急性の内科的疾患、手術又はアルコール中毒によりインスリンの必要性が高まった患者をいう。 悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、過度の口渇、呼吸困難、錯乱、異常な疲労、眠気などの非特異的な症状が認められた場合は、糖尿病ケトアシドーシスのリスクを考慮しなければならない。これら	ドーシスと一致する兆候及び症状が現れた場合には、診察時の血糖値にかかわらずケトアシドーシスの評価を行うべきである。ケトアシドーシスが疑われる患者では、本剤の投与を中止して評価を行い、直ちに治療を開始すべきである。ケトアシドーシスの治療にはインスリン補充、補液、及び炭水化物補充を要することがある。 多くの市販後報告によると、特に 1 型糖尿病患者では、ケトアシドーシスの存在が直ちに認識されず、治療開始が遅れていた。なぜなら、診察時の血糖値が糖尿病ケトアシドーシスの典型とされる値を下回っていたからであった（多くの場合 250 mg/dL 未満）。診察時の兆候及び症状は脱水及び重度の代謝性アシドーシスのものと一致しており、悪心、嘔吐、腹痛、全身倦怠、息切れ等を呈していた。うち一部の症例におけるケトアシドーシスの素因となる要因として、インスリン投与量の減量、急性発熱性疾患、カロリー摂取量の減量、手術、インスリン欠乏症を示唆する膵臓障害（例：1 型糖尿病、膵炎又は膵臓手術の既往歴）、アルコール乱用等が挙げられる。 本剤の投与開始に先立ち、ケトアシドーシスの素因となり得る要因として、何らかの原因によるインスリン欠乏症や、カロリー制限、アルコール乱用等の既往歴を考慮すること。手術が予定される患者では、少なくとも手術前 3 日間は本剤投与を一時的に中止すること。本剤を投与中の患者でケトアシドーシスを発症しやすくなることが知られている臨床的状況（例：急性疾患又は手術による長期の絶食）が生じた場合は、ケトアシドーシスのモニタリング及び本剤投与の一時中止を考慮すること。本剤の投与を再開する前にケトアシドーシスのリスク要因が回復していることを確認すること。

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	の症状が発現した場合は、血糖値に関わらず直ちにケトアシドーシスについて患者を評価すること。 ダパグリフロジンを開始する前に、ケトアシドーシスの素因となりうる患者の既往歴を考慮すること。 患者が大手術又は急性の重篤な内科的疾患で入院した場合は投与を中断すること。このような患者では、ケトン体のモニタリングが推奨される。尿中ケトン値よりも血中ケトン値の測定が望ましい。ケトン値が正常になり患者の状態が安定した場合はダパグリフロジンの投与を再開してもよい。 2 型糖尿病 ダパグリフロジンを含む SGLT2 阻害剤を投与した患者において生命を脅かす又は致死的な症例を含む DKA が稀に報告されている。多くの場合、症状は非定型的で血糖値の中等度上昇（14mmol/L [250 mg/dL] 未満）を示すのみである。 DKA が疑われる又は診断された患者に対してはダパグリフロジンの投与を直ちに中止すること。 SGLT2 阻害薬投与中に DKA を発現した患者における SGLT2 阻害薬の投与再開は、他の明確な原因が特定され解決していない限り、推奨されない。 1 型糖尿病 ダパグリフロジンは心不全又は慢性腎臓病を有する 1 型糖尿病患者に対する治療は研究されていない。これらの患者に対するダパグリフロジン 10mg の治療は推奨されない。 1 型糖尿病を対象とするダパグリフロジンの試験において、DKA 事象はプラセボ群と比較して多く認められた。 ダパグリフロジン投与開始前	ケトアシドーシスの兆候及び症状について患者に教育し、そのような兆候及び症状が生じた場合には本剤の投与を中止し、医師の診察を受けるよう指導すること。 体液量減少 本剤投与開始後に血管内体液量減少から症候性低血圧又はクレアチニンの急性一過性変化を認める場合がある。本剤を含む SGLT2 阻害剤を服用していた 2 型糖尿病患者における急性腎障害が市販後に報告されており、なかには入院や透析を要するものも含まれていた。腎機能障害患者（eGFR が 60 mL/分/1.73m² 未満）、高齢者、又はループ利尿薬を服用中の患者では、体液量減少又は低血圧のリスクが増加している可能性がある。こうした特性を 1 つ以上有する患者では、本剤の投与前に血管内容量の状態及び腎機能の評価すること。投与開始後は、低血圧の兆候及び症状及び腎機能をモニタリングすること。 尿路性敗血症及び腎盂腎炎 本剤や他の SGLT2 阻害薬を投与中の患者に、入院を要する尿路性敗血症や腎盂腎炎を含む重篤な尿路感染の発現が報告されている。SGLT2 阻害薬の投与により尿路感染のリスクが上昇する。尿路感染の兆候及び症状について患者の評価を行い、兆候があれば直ちに治療すること。 インスリン及びインスリン分泌促進薬との併用時の低血糖 インスリン及びインスリン分泌促進薬は低血糖を生じさせることで知られている。本剤をインスリン又はインスリン分泌促進薬と併用すると、低血糖のリスクが上昇することがある。したがって、本剤をインスリン又はインスリン分泌促進薬と併用する際

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	投与開始前に DKA リスクについて患者を評価すること。 以下のような DKA 高リスクの患者ではダパグリフロジンの投与を開始しないこと。 - インスリン必要量が低い患者 - 至適用量のインスリンが投与されていない、最近インスリン投与の不遵守があった又は間違った投与を繰り返している、インスリンの適切な投与を維持できないと考えられる患者 - 急性の内科的疾患または手術によりインスリンの必要性が高まった患者 - カロリー制限、糖質制限、ケトンダイエットをやめない患者、又は慢性的にインスリン投与量が（脂肪分解を維持するなどのため）過少である患者 - 最近 DKA を発現した又は再発歴のある患者 - ケトン値が上昇した患者（BHB の測定値が 0.6mmol/L 超又は尿中ケトン体が 1 プラス（+））。ケトン値が上昇している場合（血中ベータヒドロキシ酪酸塩 0.6mmol/L 以上）、ケトン値が正常値となるまでダパグリフロジンを開始しないこと。 - ケトン値の測定ができない又はする意思がない患者 - 過度のアルコール摂取又は違法薬物を使用している患者 インスリンポンプを使用している患者は DKA のリスクがより高く、ポンプの使用、ポンプによるインスリン投与が中断した場合（挿入部位の問題、チューブ詰まり、容器が空になる等）の一般的な解決方法、ポンプで注入できない場合のペンやシリンジによるインスリンの補充投与に慣れていること。患者はポンプの部品を変更してから 3～4 時間後にケトン値の測定を考慮すること。また、ポンプを用いている患者は、インスリン投与の中断が疑われる場合は血糖値に関係なくケトン値を確認すること。予想外に高	は、低血糖のリスクを最小限に抑えるためにインスリン又はインスリン分泌促進薬の投与量の減量が必要となる場合がある。 会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽） FARXIGA を含む SGLT2 阻害薬を投与中の糖尿病患者を対象とする市販後調査において、会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）が報告されている。本事象は稀ではあるが、重篤かつ生命を脅かすものであり、緊急の外科的処置が必要である。当該事象は男女いずれの患者でも認められている。重篤な転帰には、入院、複数回の手術及び死亡が含まれる。 FARXIGA を投与した患者の性器又は会陰部に、疼痛、圧痛、紅斑及び腫脹の症状が、発熱や倦怠感とともに認められる場合は、壊死性筋膜炎について評価すること。壊死性筋膜炎が疑われる場合は直ちに広域スペクトラムの抗生物質の投与を開始し、必要であれば外科的デブリードマンを行うこと。FARXIGA を中止し、血糖値を慎重にモニタリングして血糖コントロールに適切な代替治療を行うこと。 性器真菌感染 本剤には性器真菌感染のリスクを上昇させる作用がある。性器真菌感染の既往歴のある患者では、性器真菌感染の発現率が上昇した。適切なモニタリングと治療を行うこと。

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	い血糖値/ケトン値がみられた場合は 2 時間以内にインスリン注射をし、ダパグリフロジンを中断すること。 - DKA のリスクについて、特に血糖値が 14mmol/L (250mg/dL) 未満であっても DKA が起こりうることを、患者を指導すること。 - ケトーシス（飢餓時のケトーシスを含む）及び DKA の素因となりうるリスク因子を認識する方法、及び DKA の徴候及び症状を認識する方法について、患者を指導すること。 - ダパグリフロジンは、ケトン値の測定が可能で最も適切な測定時期について指導された患者にのみ投与すること。 - ダパグリフロジンは、ケトン測定器を使用でき、血中又は尿中ケトン値が上昇したとき直ちに医療機関を受診できる患者にのみ投与すること。 - ケトーシス/DKA が疑われるとき取るべき措置及びダパグリフロジンを中止すべき場合について患者を指導すること。 - DKA は標準治療に従って治療すること。水分補給及び追加の速効型インスリン投与に加え、糖質の補充を要する場合もある（表 1 参照）。 DKA が疑われる又は診断された患者ではダパグリフロジンの投与を直ちに中止すること。 SGLT2 阻害薬投与中に DKA を発現した患者における SGLT2 阻害薬の投与再開は、他の明確な原因が特定され解決していない限り、推奨されない。 <i>ダパグリフロジンの投与中</i> - 常に最適なインスリン療法とすること。 - 低血糖を予防する必要があるときは、ケトーシス及び DKA が発現しないようインスリンを慎重に減量すること。	

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	インスリンの必要性が著しく低下したきは、ダパグリフロジンの中止を考慮すること。 <u>ケトンモニタリング</u> ケトアシドーシスの徴候又は症状が認められるときはケトン値（尿中又は血中）を測定するよう患者を指導すること。尿中ケトン値よりも血中ケトン値の測定が望ましい。投与開始後 1～2 週間は、定期的にケトン値を測定すること。その後は、患者のライフスタイル及び/又はリスク因子に応じてケトン値の測定頻度を個別に調整すること。また、DKA の素因となる又はリスクが増加する可能性のある状況でもケトン値を確認すること。 ケトン値が上昇したときの措置について患者を指導しておくこと。推奨される措置を表 1 に示す。 <u>会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）</u> 市販後に、SGLT2 阻害薬を服用した男性及び女性患者において、会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽ともいう）が報告されている。本事象は稀ではあるが、重篤かつ生命を脅かすものであり、緊急の外科的処置及び抗生物質の投与が必要である。 発熱及び倦怠感を伴って、性器又は会陰部に疼痛、圧痛、紅斑及び腫脹の症状が複数みられた場合は医療機関を受診するよう、患者を指導すること。泌尿生殖器感染又は会陰膿瘍から壊死性筋膜炎になる可能性があることに注意すること。フルニエ壊疽が疑われる場合は、フォシーガを中止し速やかに治療（抗生物質及び外科的デブリードマン）を開始すること。 <u>尿路感染</u>	

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	尿中グルコース排出は、尿路感染のリスク増加に関連する可能性がある。したがって、腎盂腎炎又は尿路性敗血症治療時には、ダパグリフロジンの一時中止を考慮すること。 <u>高齢者（65 歳以上）</u> 高齢者においては、体液量減少のリスクが増加している可能性があり、利尿剤を投与されている可能性も高い。 高齢者は、腎機能が低下している可能性、又はアンジオテンシン変換酵素（ACE-I）やアンジオテンシン II 1 型受容体拮抗薬（ARB）などの腎機能を変化させる可能性のある降圧剤を服用している可能性、もしくはその両方である可能性が高い。全患者を対象とする腎機能に関する推奨事項が、高齢患者に対しても適用される。 <u>心不全</u> NYHA 心機能分類 IV の患者におけるダパグリフロジンの使用経験は限られている。 <u>尿臨床検査</u> フォシーガを投与されている患者は、その作用機序により、尿中ブドウ糖が陽性反応を示す。 <u>ラクトース</u> 錠剤にはラクトースを含む。ガラクトース不耐症、total ラクターゼ欠乏症、グルコース・ガラクトース吸収不良症といったまれな遺伝的問題がある患者は、本剤を服用しないこと。	
	他の医薬品との相互作用、その他の相互作用 <u>薬力学的相互作用</u> <u>利尿薬</u>	薬物相互作用 尿糖検査陽性

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	ダパグリフロジンは、チアジド系利尿薬及びループ利尿薬の利尿作用を増大させ、脱水及び低血圧のリスクを増加させる可能性がある。 <u>インスリン及びインスリン分泌薬</u> インスリン及びスルホニル尿素等インスリン分泌促進薬により低血糖症が起こる。したがって、2 型糖尿病患者においてダパグリフロジンと併用する場合、低血糖症のリスク低減のため、インスリン又はインスリン分泌促進薬を低用量とすることが必要となることがある。 頻回又は重度の低血糖症リスクを有する 1 型糖尿病患者では、ダパグリフロジンの開始時に、低血糖症のリスクを低減する目的で、インスリンの減量が必要となることがある。必要となった場合、インスリンの減量は慎重に行い、ケトーシス及び DKA を予防すること。 <u>薬物動態学的相互作用</u> ダパグリフロジンは、主に UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ 1A9 (UGT1A9) により媒介されたグルクロン酸抱合化で代謝される。 <i>in vitro</i> 試験では、ダパグリフロジンは、チトクローム P450(CYP)1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 を阻害することはない、また CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 を誘導することもなかった。したがって、ダパグリフロジンは、これらの酵素により代謝される併用薬の代謝クリアランスを変化させることはないと考えられる。 <u>ダパグリフロジンに対する他の医薬品の影響</u>	SGLT2 阻害薬は尿糖排泄を促進させるため、尿糖検査で陽性を示す。よって、SGLT2 阻害薬を投与中の患者では、血糖コントロールのモニタリングのために尿糖検査を用いることは推奨されない。他の方法を用いて血糖コントロールをモニタリングすること。 1,5-アンヒドログルシトール (1,5-AG) 検査への干渉 SGLT2 阻害薬を投与中の患者では、1,5-AG 測定値を用いた血糖コントロール評価に対する信頼性が低いので、血糖コントロールのモニタリングのために 1,5-AG 検査を用いることは推奨されない。他の方法を用いて血糖コントロールをモニタリングすること。

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	健常者で行った相互作用試験では、主に単回投与デザインが用いられたが、ダパグリフロジンの薬物動態がメトホルミン、ピオグリタゾン、シタグリブチン、グリメピリド、ボグリボース、ヒドロクロロチアジド、ブメタニド、バルサルタン、シンバスタチンによっては変化しないことが示されている。 ダパグリフロジンとリファンピシン（さまざまな能動輸送体及び薬物代謝酵素の誘導物質）を併用後、ダパグリフロジンの全身曝露（AUC）に 22%の減少が認められたが、24 時間尿中グルコース排出には臨床的に有意な影響は認められなかった。用量調整は避けること。その他の誘導物質（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール等）の臨床的に関連する影響は考えられない。 ダパグリフロジンとメフェナム酸（UGT1A9 の阻害物質）を併用後、ダパグリフロジンの全身曝露（AUC）に 55%の増加が認められたが、24 時間尿中グルコース排出には臨床的に有意な影響は認められなかった。用量調整は避けること。 <u>他の医薬品に対するダパグリフロジンの影響</u> 健常者で行った相互作用試験では、主に単回投与デザインが用いられたが、ダパグリフロジンは、メトホルミン、ピオグリタゾン、シタグリブチン、グリメピリド、ヒドロクロロチアジド、ブメタニド、バルサルタン、ジゴキシン（P-gp 基質）、ワルファリン（S-ワルファリン、CYP2C9 基質）の薬物動態、また INR で測定したワルファリンの抗凝固作用を変化させることはなかった。 ダパグリフロジン 20 mg 単回投与とシンバスタチン（CYP3A4 基質）の併用により、シンバスタチンの AUC19%増加、シンバスタチン酸の AUC31%増加が認められた。シンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露量増加は、臨床的に関連するとは考えられない。	

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	<u>1,5-アンヒドログルシトール (1,5-AG) 検査への干渉</u> SGLT2 阻害薬を投与中の患者では、1,5-AG 測定値を用いた血糖コントロール評価に対する信頼性が低いので、血糖コントロールのモニタリングのために 1,5-AG 検査を用いることは推奨されない。他の方法を用いて血糖コントロールをモニタリングすること。 <u>小児</u> 相互作用試験は成人についてのみ行われている。	
	生殖、妊娠、授乳 <u>妊娠</u> 妊婦にダパグリフロジンを投与したデータはない。ラットの試験では、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる時期に、腎の発達に毒性が認められた。したがって、ダパグリフロジンの投与は妊娠中期及び後期には推奨されない。 妊娠が判明した場合、ダパグリフロジンによる治療を中止すること。 <u>授乳</u> ダパグリフロジン及び/又はその代謝物がヒトの乳に排出されるかどうかは不明である。入手可能な動物での薬理学/毒物学データでは、ダパグリフロジン/代謝物が乳中に排出されること、また授乳中の児に薬理学的媒介の影響があることが示されている。新生児/乳幼児へのリスクは否定できない。ダパグリフロジンは授乳中に投与しないこと。 <u>生殖</u>	特別な集団への投与 妊娠 <i>リスクの概要</i> 腎臓への有害作用を示す動物でのデータに基づき、本剤を妊娠中期及び後期にあたる時期に投与することは推奨されない。 妊婦に本剤を投与したデータは限られており、本剤と重大な先天異常や流産のリスクとの関連性を判断するにはデータが不十分である。なお、妊娠中のコントロール不良の糖尿病及び未治療の心不全は、母体及び胎児にとってリスクとなる。 動物試験において、ヒトの妊娠中期終盤から妊娠後期にあたる腎臓形成期のラットにダパグリフロジンを投与したところ、すべての試験用量において有害な腎盂拡張及び尿細管拡張を認め、いずれも完全には回復しなかった。なお、試験用量のうち最小用量は、臨床用量である 10 mg の 15 倍の曝露量をもたらすものであった。 重大な先天異常に関する推定背景リスクは、妊娠前糖尿病で HbA1c が 7%超の女性では 6%～10%だが、HbA1c が 10%超の女性では 20%～25%程であると報告されている。適応対象集団における流産の推定背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	ダパグリフロジンがヒトの生殖に与える影響については研究されていない。雌雄のラットでは、ダパグリフロジンはどの試験用量においても、生殖に影響しなかった。	床的に認識された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。 臨床上の留意事項 疾患に関連する母体リスク及び／又は胚・胎児リスク 妊娠中のコントロール不良の糖尿病により、糖尿病ケトアシドーシス、妊娠高血圧腎症、自然流産、早産、死産、出産合併症等の母体リスクが上昇する。胎児に関しては、コントロール不良の糖尿病により、重大な先天異常、死産、巨大児関連の罹患率等の胎児リスクが上昇する。 データ 動物データ ダパグリフロジンを幼若ラットに、出生後 21 日から 90 日まで、1、15、又は 75 mg/kg/日の用量で直接投与したところ、いずれの用量でも腎臓重量増加、並びに腎盂拡張及び尿細管拡張を認めた。最小試験用量は、臨床用量である 10 mg の 15 倍の曝露量をもたらすものであった（AUC に基づく）。幼若ラットで観察された腎盂拡張及び尿細管拡張は、1 カ月の回復期間では完全に回復しなかった。 出生前及び出生後発生試験では、ダパグリフロジンを母ラットに妊娠 6 日から授乳 21 日まで、1、15、又は 75 mg/kg/日の用量で投与し、仔ラットに胎内時から授乳期間終了まで間接的に曝露させた。21 日齢の仔ラットにおける腎盂拡張を見ると、75 mg/kg/日を投与された母ラットから生まれた仔ラットで発現率や重症度が高かった（ダパグリフロジン曝露量は AUC に基づき、ヒト臨床用量である 10 mg に比べ母ラットでは 1415 倍、仔ラットでは 137 倍であった）。臨床用量である 10 mg に比べ 29 倍以上の曝露量（AUC に基づく）では、仔ラットの体重に用量依存的な減少を認めた。用量 1 mg/kg/日〔臨床用量である 10 mg に比べ 19 倍の曝露量

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
		(AUC に基づく)] では、発生に関する評価項目に有害作用は見られなかった。 ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験では、ヒトでの妊娠初期にあたる器官形成期にダパグリフロジンを投与した。ラットでは、ダパグリフロジン 75 mg/kg/日の用量 [臨床用量である 10 mg に比べ 1441 倍の曝露量 (AUC に基づく)] を超えても胚致死作用や催奇形作用を発現しなかった。ラット胎児への用量依存的な影響 (構造異常及び体重減少) は、より高用量の 150 mg/kg 超 [臨床用量である 10 mg に比べ 2344 倍超の曝露量 (AUC に基づく)] でのみ発現し、それらは母体毒性に関連する影響であった。こうしたアウトカムの発現は、ヒトでの妊娠中期終盤から妊娠後期にあたるラットの腎臓形成期におけるダパグリフロジン曝露に伴うものである。なお、ウサギによる試験では、最大 180 mg/kg/日の用量 [臨床用量である 10 mg に比べ 1191 倍の曝露量 (AUC に基づく)] まで発生毒性は見られなかった。 授乳 リスクの概要 ダパグリフロジンのヒト母乳中への移行の有無、母乳栄養の乳児への影響、又は乳汁産生への影響等に関する情報はない。ダパグリフロジンは、授乳中のラットの乳汁中に存在する。しかし乳汁分泌の生理学的性質には種差があることから、こうしたデータの臨床的意義は明確ではない。ヒトの腎臓は胎内にいる間と、授乳による曝露の可能性のある生後 2 年間に成熟に達するので、発生途中のヒトの腎臓にとってリスクとなる可能性がある。 母乳栄養の乳児では、重篤な副作用が起きる可能性があることから、女性患者には授乳中の本剤の使用は推奨されない旨を勧告すること。 データ

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
		本剤がヒト母乳中に移行するか否かは不明である。ラットにおいて、ダパグリフロジンは母乳中濃度／血漿中濃度比 0.49 で母乳中に含まれることから、ダパグリフロジンとその代謝物は母体血漿中濃度の約 50%の割合で乳汁中に移行することが示唆される。また、幼若ラットをダパグリフロジンに直接曝露させると、成熟期間中に発生途中の腎臓にとってリスクとなる（腎盂拡張及び尿細管拡張）ことが示された。 小児への投与 18 歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。 高齢者への投与 年齢に基づき本剤の用量を変更することは推奨されない。2 型糖尿病患者を対象に本剤の血糖コントロール改善効果を検討した 21 の二重盲検対照臨床試験を併合したデータでは、本剤の投与を受けた患者 5936 例中 1424 例（24%）が 65 歳以上であり、207 例（3.5%）は 75 歳以上であった。腎機能の程度（eGFR）に基づき調整を行うと、本剤の有効性は 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者との間で同様であった。65 歳以上の患者では、血糖コントロールを目的として本剤の投与を受けた患者はプラセボ投与を受けた患者に比べ、低血圧の副作用を発現した割合が高かった。 DAPA-HF 試験及び DAPA-CKD 試験では、安全性及び有効性は 65 歳以下と 65 歳超の患者との間で同様であった。DAPA-HF 試験において、HFrEF 患者 4744 例中 2714 例（57%）が 65 歳超であった。DAPA-CKD 試験において、CKD 患者 4304 例中 1818 例（42%）が 65 歳超であった。 腎機能障害

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
		FARXIGA は、慢性腎臓病患者（eGFR が 25mL/分/1.73m² 以上 75mL/分/1.73m² 以下）4304 例を対象に評価された。 FARXIGA の安全性プロファイルは、いずれの eGFR 部分集団においても既知の安全性プロファイルと同様であった。 FARXIGA は、中等度腎機能障害（eGFR がそれぞれ 45mL/分/1.73m² 以上 60mL/分/1.73m² 未満、30mL/分/1.73m² 以上 60mL/分/1.73m² 未満）を伴う 2 型糖尿病患者を対象として血糖コントロールを検討する 2 試験で評価された。FARXIGA の血糖降下作用は、eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の 2 型糖尿病患者においては減弱する。これら FARXIGA 群の患者ではプラセボ群と比較して eGFR が低下したが、投与中止後に概ねベースラインに復した。腎機能障害を有する糖尿病患者においても、FARXIGA を投与した場合、低血圧を発現する可能性が高く、急性腎障害のリスクが高くなる可能性がある。eGFR が 30mL/分/1.73m² 以上 60mL/分/1.73m² 未満の患者を組み入れた試験では、FARXIGA を投与した 13 例に骨折がみられたが、プラセボ群では骨折は認められなかった。 eGFR が 30mL/分/1.73m² 以上の患者を組み入れた DAPA-HF 試験において、eGFR が 60mL/分/1.73m² 未満の患者は 1926 例（41%）、45mL/分/1.73m² 未満の患者は 719 例（15%）であった。これらの患者における安全性及び有効性は腎機能が正常な患者と比較して全般的に差はなかった。eGFR が 30mL/分/1.73m² 以上の HErEF 患者における用量調節は推奨されない。 肝機能障害 軽度、中等度、又は重度の肝機能障害を有する患者については、用量調整は推奨されない。ただし、ダパグリフロジンの安全性及び有効性について重度の肝機能障害を有する患者集団に特化した試験を行っていないため、重度の肝機能障害を有する患者におけ

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
		るダパグリフロジン投与のリスク・ベネフィットについて患者ごとに評価すべきである。
	運転及び機械操作能力への影響 フォシーガは運転及び機械操作能力へはまったく又はほとんど影響がない。ダパグリフロジンをスルホニル尿素又はインスリンと併用する場合、患者に低血糖のリスクについて注意喚起すること。	
	望ましくない効果 安全性プロファイル概要 2 型糖尿病 2 型糖尿病を対象とした臨床試験において、15,000 例以上にダパグリフロジンを投与した。 ダパグリフロジン 10mg 投与例 2,360 例及びプラセボ投与例 2,295 例を含む 13 の短期（最長 24 週間）プラセボ対照試験を対象として予め規定した併合解析において、主な安全性及び忍容性の評価を行った。 2 型糖尿病を対象とするダパグリフロジンの心血管アウトカム試験（DECLARE）では、ダパグリフロジン 10mg を 8,574 例に、プラセボを 8,569 例に、中央値で 48 カ月間投与した。ダパグリフロジンの投与期間は合計で 30,623 患者年であった。 臨床試験においてもっとも高頻度に報告された副作用は性器感染であった。 1 型糖尿病 1 型糖尿病を対象とした 2 つのプラセボ対照試験において、ダパグリフロジン 5mg と用量調節可能なインスリンを 548 例に、プラセボと用量調節可能なインスリンを 532 例に投与した。 1 型糖尿病患者におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルは、2 型糖尿病患者における既知の安全性プロファイルと同様で	副作用 下記の重要な副作用について、添付文書では以下の欄のほか各所に記載している。 ・糖尿病患者におけるケトアシドーシス ・体液量減少 ・尿路性敗血症及び腎盂腎炎 ・インスリン又はインスリン分泌促進薬との併用時の低血糖 ・会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽） ・性器真菌感染 臨床試験での経験 臨床試験の実施条件は試験ごとに大きく異なるため、ある医薬品の臨床試験で観察された副作用発現率は、別の医薬品の臨床試験で観察された副作用発現率と直接比較できるものではなく、また臨床現場における副作用発現率を必ずしも反映するものではない。 FARXIGA は 2 型糖尿病患者、心不全患者及び慢性腎臓病患者を対象とする臨床試験において評価された。FARXIGA の全般的な安全性プロファイルは、検討された対象疾患にかかわらず類似していた。重度の低血糖症及び糖尿病ケトアシドーシス（DKA）は糖尿病患者においてのみ認められた。 2 型糖尿病患者

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国										
	あった。1 型糖尿病患者において、糖尿病ケトアシドーシスが高頻度（common frequency：よく起こる）に報告された。 <u>心不全</u> 左室駆出率の低下した心不全患者を対象とするダパグリフロジンの心血管アウトカム試験（DAPA-HF 試験）において、ダパグリフロジン 10mg を 2,368 例に、プラセボを 2,368 例に、中央値で 18 カ月間投与した。対象患者は、2 型糖尿病合併例及び糖尿病非合併例で eGFR が 30mL/分/1.73m² 以上の患者であった。 心不全患者におけるダパグリフロジンの全般的な安全性プロファイルは、既知の安全性プロファイルと同様であった。 <u>慢性腎臓病</u> 慢性腎臓病患者を対象に実施したダパグリフロジンの腎アウトカム試験（DAPA-CKD）において、2,149 例にダパグリフロジン 10mg、2,149 例にプラセボを、中央値で 27 カ月間投与した。患者集団には、2 型糖尿病合併例及び糖尿病非合併例で、eGFR が 25mL/min/1.73 m² 以上 75mL/min/1.73 m² 以下の患者が組み入れられた。eGFR が 25mL/min/1.73 m² 未満まで低下しても投与は継続された。 慢性腎臓病患者におけるダパグリフロジンの全般的な安全性プロファイルは、ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であった。 <u>副作用一覧</u> 以下の副作用が、プラセボ対照臨床試験で確認されている。用量依存性のものはない。下記に記載された副作用は、発現率及び器官別大分類（SOC）で分類されている。発現率のカテゴリーを次のように定義した：非常によく起こる（≧1/10）、よく起こる	<i>FARXIGA 5mg 及び10mg に関する 12 のプラセボ対照試験の併合</i> 表 1 に示すデータは、2 型糖尿病患者を対象とし試験期間が 12～24 週にわたる 12 の血糖コントロールを検討したプラセボ対照試験から得たものである。うち 4 試験では FARXIGA を単剤療法として、8 試験では糖尿病基礎治療への追加療法又はメトホルミンとの併用療法として FARXIGA を使用した。 この併合データは FARXIGA の曝露を受けた患者 2338 例を反映するもので、その平均曝露期間は 21 週間であった。患者はプラセボ（N=1393）、FARXIGA 5 mg（N=1145）、又は FARXIGA 10 mg（N=1193）を 1 日 1 回服用した。患者集団の平均年齢は 55 歳であり、75 歳超は 2%であった。また、男性患者が集団全体の 50%を占め、人種構成としては白人 81%、アジア人 14%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 3%であった。ベースライン時における患者集団の糖尿病罹患期間及びヘモグロビン A1c（HbA1c）の平均は、それぞれ 6 年及び 8.3%であり、21%で糖尿病による微小血管合併症が発現していた。ベースライン時の腎機能は、92%の患者では正常又は軽度の障害、8%の患者では中等度の障害（平均 eGFR が 86 mL/分/1.73 m²）であった。 FARXIGA 投与に関連してよく起こる副作用を表 2 に示す。いずれもベースライン時には認められず、プラセボ投与よりも FARXIGA 投与でより頻繁に発現し、FARXIGA 5 mg 又は 10 mg のいずれかの投与を受けた患者のうち 2%以上の患者で発現した副作用である。 表 2 血糖コントロールを検討したプラセボ対照試験において FARXIGA 投与を受けた患者の 2%以上で報告された副作用 <table><tr><th rowspan="3">副作用</th><th colspan="3">患者の割合(%)</th></tr><tr><th colspan="3">12のプラセボ対照試験の併合</th></tr><tr><th>プラセボ</th><th>FARXIGA</th><th>FARXIGA</th></tr></table>	副作用	患者の割合(%)			12のプラセボ対照試験の併合			プラセボ	FARXIGA	FARXIGA
副作用	患者の割合(%)											
	12のプラセボ対照試験の併合											
	プラセボ	FARXIGA	FARXIGA									

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合						米国			
	(≥1/100 から<1/10)、あまり起こらない (≥1/1000 から<1/100)、まれ (≥1/10000 から<1/1000)、非常にまれ (<1/10000) 及び不明 (入手可能なデータからは算出不可)。							N=1393	5 mg N=1145	10 mg N=1193
	表 2 プラセボ対照臨床試験 ^a 及び市販後使用経験における副作用						女性性器真菌感染*	1.5	8.4	6.9
							上咽頭炎	6.2	6.6	6.3
							尿路感染†	3.7	5.7	4.3
							背部痛	3.2	3.1	4.2
							排尿増加‡	1.7	2.9	3.8
							男性性器真菌感染§	0.3	2.8	2.7
							悪心	2.4	2.8	2.5
							インフルエンザ	2.3	2.7	2.3
							脂質異常症	1.5	2.1	2.5
							便秘	1.5	2.2	1.9
							排尿時の不快感	0.7	1.6	2.1
							四肢痛	1.4	2.0	1.7
	器官別大分類	非常によく起こる	よく起こる*	あまり起こらない**	まれ	非常にまれ				
	感染症及び寄生虫症		外陰部膣炎、亀頭炎、関連する性器感染 ^{a,b,c} 、尿路感染 ^{a,b,d}	真菌感染 ^{a,b}		会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽） ^{b,i}				
	代謝栄養障害	低血糖症（SU又はインスリン投与時） ^b	糖尿病ケトアシドーシス（1型糖尿病に使用した場合） ^{b,i,k}	体液量減少 ^{b,e} 、口渇 ^{a,b}	糖尿病ケトアシドーシス（2型糖尿病に使用した場合） ^{b,i,l}					
	神経系障害		浮動性めまい							
	胃腸障害			便秘 ^{a,b} 、口渇 ^{a,b}						
	皮膚及び皮下組織障害		発疹 ^j			血管浮腫				

* 性器真菌感染は以下の副作用を含む（女性での報告頻度の多い順）：外陰膣真菌感染、膣感染、外陰部膣カンジダ症、外陰膣炎、性器感染、性器カンジダ症、真菌性性器感染、外陰部炎、泌尿生殖器感染、外陰部膿瘍、細菌性膣炎（女性の N 数：プラセボ=677 例、FARXIGA 5 mg=581 例、FARXIGA 10 mg=598 例）。

† 尿路感染は以下の副作用を含む（報告頻度の多い順）：尿路感染、膀胱炎、大腸菌性尿路感染、泌尿生殖器感染、腎盂腎炎、膀胱三角部炎、尿道炎、腎感染、前立腺炎。

‡ 排尿増加は以下の副作用を含む（報告頻度の多い順）：頻尿、多尿、尿量増加。

§ 性器真菌感染は以下の副作用を含む（男性での報告頻度の多い順）：亀頭炎、真菌性性器感染、カンジダ性亀頭炎、性器カンジダ症、男性性器感染、陰茎感染、亀頭包皮炎、感染性亀頭包皮炎、性器感染、包皮炎（男性の N 数：プラセボ=716 例、FARXIGA 5 mg=564 例、FARXIGA 10 mg=595 例）。

FARXIGA 10 mg に関する 13 のプラセボ対照試験の併合
FARXIGA 10 mg 投与の安全性及び忍容性について、2 型糖尿病患者を対象に血糖コントロールを検討したプラセボ対照試験のより

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合						米国
	筋骨格系及び皮下組織障害		背部痛*				大規模な併合データを用いて評価した。全 13 のプラセボ対照試験の併合であり、うち 3 試験では単剤療法として、9 試験では糖尿病基礎治療への追加療法として、及び 1 試験ではメトホルミンとの治療開始時からの併用療法として FARXIGA を使用した。これら 13 試験全体として 2360 例の患者が FARXIGA 10 mg の 1 日 1 回投与による治療を受け、その平均曝露期間は 22 週間であった。患者集団の平均年齢は 59 歳であり、75 歳超は 4%であった。また、男性患者が集団全体の 58%を占め、人種構成としては白人 84%、アジア人 9%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 3%であった。ベースライン時における患者集団の糖尿病罹患期間及び HbA1c の平均は、それぞれ 9 年及び 8.2%であり、30%で微小血管疾患が発現していた。ベースライン時の腎機能は、88%の患者では正常又は軽度の障害、11%の患者では中等度の障害（平均 eGFR が 82 mL/分/1.73 m ² ）であった。
	腎及び尿路障害		排尿困難 多尿 ^{a,f}	夜間頻尿 ^{**}			
	生殖器及び乳房障害			外陰膣そう痒症 ^{**} 陰部そう痒症 ^{**}			
	臨床検査		ヘマトクリット増加 ^g 腎クレアチニンクリアランス減少 ^b 脂質異常症 ^h	血中クレアチニン増加 ^{**b} 血中尿素増加 ^{**} 体重減少 ^{**}			
^a 表には血糖レスキューに関わらず、24 週まで（短期）のデータを記載 ^b 詳細については下記の該当するサブ項目を参照 ^c 外陰膣炎、龟头炎、関連する性器感染は以下の所定の基本語を含む：外陰部真菌感染、膣感染症、龟头炎、真菌性性器感染、外陰部膣カンジダ症、外陰膣炎、カンジダ性龟头炎、性器カンジダ症、性器感染、男性性器感染、陰茎感染、外陰部炎、細菌性膣炎、外陰部膿瘍 ^d 尿路感染は以下の所定の基本語を含む（報告頻度の多い順）：尿路感染、膀胱炎、大腸菌性尿路感染、泌尿生殖器感染、腎盂腎炎、膀胱三角部炎、尿道炎、腎感染、前立腺炎。 ^e 体液量減少に含まれる所定の基本語：脱水、血液量減少症、低血圧 ^f 多尿は以下の所定の基本語を含む：頻尿、多尿、尿量増加。 ^g ヘマトクリットのベースラインからの平均変化率は、ダパグリフロジン 10 mg 投与群で 2.30%であったのに対し、プラセボ投与群では-0.33%であった。ヘマトクリットが 55%超増加した例が、ダパグリフロジン 10 mg 投与群の 1.3%、プラセボ投与群の 0.4%の被験者で報告された。							
体液量減少 本剤には浸透圧利尿を起こす作用がある。2 型糖尿病患者における体液量減少に関連する副作用（脱水、血液量減少、起立性低血圧、又は低血圧の報告を含む）について、短期プラセボ対照試験の 12 試験の併合データ及び 13 試験の併合データ及び DECLARE 試験の報告例数を表 3 に示す。							
表 3 2 型糖尿病患者を対象とする FARXIGA 臨床試験における体液量減少*に関連する副作用							

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国																																																															
	h ベースラインからの平均変化率は、ダパグリフロジン 10 mg 投与群及びプラセボ投与群でそれぞれ、総コレステロール：2.5%及び 0.0%、HDL コレステロール：6.0%及び 2.7%、LDL コレステロール：2.9%及び 1.0%、トリグリセリド：-2.7%及び -0.7%であった。 i 「特別な警告及び使用上の注意」の項参照。 j 市販後調査により副作用が特定された。発疹は以下の所定の基本語を含む（臨床試験における発現頻度の多い順）：発疹、全身性皮疹、そう痒性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹、紅斑性皮疹。実薬対照及びプラセボ対照の臨床試験（ダパグリフロジン投与患者は N=5936、全対照薬投与患者は N=3403）において、発疹の発現率はダパグリフロジン投与群（1.4%）と対照薬投与群合計（1.4%）とで同様であった。 k 副作用の頻度は、1 型糖尿病患者を対象とする 2 つのプラセボ対照試験の全集団を基に集計した。 l 2 型糖尿病患者を対象とする心血管アウトカム試験（DECLARE）で報告された。頻度は年間ベースである。 * 2%以上の被験者で報告され、プラセボ投与群に比べダパグリフロジン 10 mg の投与を受けた被験者で 1%以上多く、3 例以上多く報告された。 ** 治験責任医師による報告で試験治療と関連があるかもしれない、おそらく関連あり、又は関連ありとされ、0.2%以上の被験者で報告され、プラセボ投与群に比べダパグリフロジン 10 mg の投与を受けた被験者で 0.1%以上多く、3 例以上多く報告された。	<table><thead><tr><th></th><th colspan="3">12 のプラセボ対照試験併合</th><th colspan="2">13 のプラセボ対照試験併合</th><th colspan="2">DECLARE 試験</th></tr><tr><th></th><th>プラセボ</th><th>FARXIGA 5 mg</th><th>FARXIGA 10 mg</th><th>プラセボ</th><th>FARXIGA 10 mg</th><th>プラセボ</th><th>FARXIGA 10 mg</th></tr></thead><tbody><tr><td>患者集団総数 患者数(%)</td><td>N=13935 (0.4%)</td><td>N=11457 (0.6%)</td><td>N=11939 (0.8%)</td><td>N=22951 7 (0.7%)</td><td>N=23602 7 (1.1%)</td><td>N=85692 07 (2.4%)</td><td>N=857421 3 (2.5%)</td></tr><tr><td colspan="8">患者サブグループ別報告例数(%)</td></tr><tr><td>ループ利尿薬を服用中の患者</td><td>n=551 (1.8%)</td><td>n=400</td><td>n=313 (9.7%)</td><td>n=267 4 (1.5%)</td><td>n=236 6 (2.5%)</td><td>n=934 57 (6.1%)</td><td>n=866 57 (6.6%)</td></tr><tr><td>eGFR が 30 以上 60 未満(mL/分/1.73 m²)の中等度の腎機能障害のある患者</td><td>n=107 2 (1.9%)</td><td>n=107 1 (0.9%)</td><td>n=891 (1.1%)</td><td>n=268 4 (1.5%)</td><td>n=265 5 (1.9%)</td><td>n=658 30 (4.6%)</td><td>n=604 35 (5.8%)</td></tr><tr><td>65 歳以上の患者</td><td>n=276 1 (0.4%)</td><td>n=216 1 (0.5%)</td><td>n=204 3 (1.5%)</td><td>n=711 6 (0.8%)</td><td>n=665 11 (1.7%)</td><td>n=395 0121 (3.1%)</td><td>n=394 8117 (3.0%)</td></tr></tbody></table>									12 のプラセボ対照試験併合			13 のプラセボ対照試験併合		DECLARE 試験			プラセボ	FARXIGA 5 mg	FARXIGA 10 mg	プラセボ	FARXIGA 10 mg	プラセボ	FARXIGA 10 mg	患者集団総数 患者数(%)	N=13935 (0.4%)	N=11457 (0.6%)	N=11939 (0.8%)	N=22951 7 (0.7%)	N=23602 7 (1.1%)	N=85692 07 (2.4%)	N=857421 3 (2.5%)	患者サブグループ別報告例数(%)								ループ利尿薬を服用中の患者	n=551 (1.8%)	n=400	n=313 (9.7%)	n=267 4 (1.5%)	n=236 6 (2.5%)	n=934 57 (6.1%)	n=866 57 (6.6%)	eGFR が 30 以上 60 未満(mL/分/1.73 m ²)の中等度の腎機能障害のある患者	n=107 2 (1.9%)	n=107 1 (0.9%)	n=891 (1.1%)	n=268 4 (1.5%)	n=265 5 (1.9%)	n=658 30 (4.6%)	n=604 35 (5.8%)	65 歳以上の患者	n=276 1 (0.4%)	n=216 1 (0.5%)	n=204 3 (1.5%)	n=711 6 (0.8%)	n=665 11 (1.7%)	n=395 0121 (3.1%)	n=394 8117 (3.0%)
		12 のプラセボ対照試験併合			13 のプラセボ対照試験併合		DECLARE 試験																																																										
		プラセボ	FARXIGA 5 mg	FARXIGA 10 mg	プラセボ	FARXIGA 10 mg	プラセボ	FARXIGA 10 mg																																																									
	患者集団総数 患者数(%)	N=13935 (0.4%)	N=11457 (0.6%)	N=11939 (0.8%)	N=22951 7 (0.7%)	N=23602 7 (1.1%)	N=85692 07 (2.4%)	N=857421 3 (2.5%)																																																									
	患者サブグループ別報告例数(%)																																																																
	ループ利尿薬を服用中の患者	n=551 (1.8%)	n=400	n=313 (9.7%)	n=267 4 (1.5%)	n=236 6 (2.5%)	n=934 57 (6.1%)	n=866 57 (6.6%)																																																									
	eGFR が 30 以上 60 未満(mL/分/1.73 m ²)の中等度の腎機能障害のある患者	n=107 2 (1.9%)	n=107 1 (0.9%)	n=891 (1.1%)	n=268 4 (1.5%)	n=265 5 (1.9%)	n=658 30 (4.6%)	n=604 35 (5.8%)																																																									
	65 歳以上の患者	n=276 1 (0.4%)	n=216 1 (0.5%)	n=204 3 (1.5%)	n=711 6 (0.8%)	n=665 11 (1.7%)	n=395 0121 (3.1%)	n=394 8117 (3.0%)																																																									
	* 体液量減少には脱水、血液量減少、起立性低血圧、又は低血圧の報告が含まれる。																																																																
	低血糖																																																																
2 型糖尿病患者における低血糖の試験別発現率を表 4 に示す。低血糖の発現率は、スルホニル尿素薬又はインスリンに FARXIGA を追加投与した場合に増加した。																																																																	
表 4 2 型糖尿病患者を対象に血糖コントロールを検討した比較対照臨床試験における重度*及びグルコース 54 mg/dL 未満の†低血糖の発現率																																																																	

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国			
	DECLARE 試験では、重篤な有害事象の性器感染を発現した症例は少なく群間差もなかった（ダパグリフロジン群、プラセボ群でそれぞれ 2 例ずつ）。		プラセボ／ 実薬対照	FARXIGA 5 mg	FARXIGA 10 mg
	DAPA-HF 試験では、重篤な有害事象の性器感染はダパグリフロジン群での報告はなく、プラセボ群で 1 例報告された。投与中止に至った有害事象の性器感染はダパグリフロジン群で 7 例（0.3%）認められ、プラセボ群では認められなかった。	単剤療法*(24 週)	N=75	N=64	N=70
	DAPA-CKD 試験では、重篤な有害事象の性器感染はダパグリフロジン群で 3 例（0.1%）報告され、プラセボ群での報告はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の性器感染はダパグリフロジン群で 3 例（0.1%）、プラセボ群では認められなかった。糖尿病非合併患者における重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の性器感染は報告されなかった。	重度[n (%)]	0	0	0
		グルコース 54mg/dL 未満 [n (%)]	0	0	0
		メトホルミンとの併用療法(24 週)	N=137	N=137	N=135
		重度[n (%)]	0	0	0
		グルコース 54mg/dL 未満 [n (%)]	0	0	0
		グリメピリドとの併用療法(24 週)	N=146	N=145	N=151
		重度[n (%)]	0	0	0
		グルコース 54mg/dL 未満 [n (%)]	1 (0.7)	3 (2.1)	5 (3.3)
		メトホルミンとスルホニル尿素薬との併用療法(24 週)	N=109	－	N=109
		重度[n (%)]	0	－	0
		グルコース 54mg/dL 未満 [n (%)]	3 (2.8)	－	7 (6.4)
		ピオグリタゾンとの併用療法(24 週)	N=139	N=141	N=140
		重度[n (%)]	0	0	0
		グルコース 54mg/dL 未満 [n (%)]	0	1 (0.7)	0
		DPP4 阻害薬との併用療法 (24 週)	N=226	－	N=225
		重度[n (%)]	0	－	1 (0.4)
		グルコース 54mg/dL 未満 [n (%)]	1 (0.4)	－	1 (0.4)

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国			
	プラセボ治療群間で同程度であった。スルホニル尿素との併用療法及びインスリンとの併用療法の試験では、低血糖症の発現率は高かった。 グリメピリドとの併用療法の試験では、24 週及び 48 週時点において、軽度な低血糖事象は、プラセボ+グリメピリド併用群（それぞれ 2.1%及び 2.1%）よりも、ダパグリフロジン 10 mg + グリメピリドの併用群でより多く報告されている（それぞれ 6.0%及び 7.9%）。 インスリンとの併用療法の試験では、重度の低血糖事象は、ダパグリフロジン 10mg+インスリン併用群において、24 週投与時及び 104 週投与時にそれぞれ 0.5%及び 1.0%が報告されており、プラセボ+インスリン併用群において、それぞれ 0.5%が報告されている。軽度な低血糖事象は、ダパグリフロジン 10mg+インスリン併用群において、24 週投与時及び 104 週投与時にそれぞれ 40.3%及び 53.1%が、プラセボ+インスリン併用群において、それぞれ 34.0%及び 41.6%が報告されている。 メトホルミン及びスルホニル尿素薬との併用療法の試験は、最大 24 週の試験であったが、重大な低血糖の事象報告はなかった。軽度な低血糖事象については、メトホルミンとスルホニル尿素薬にダパグリフロジン 10mg を併用投与した被験者の 12.8%、メトホルミンとスルホニル尿素薬にプラセボを併用投与した被験者の 3.7%で報告された。 DECLARE 試験において、プラセボと比較してダパグリフロジン投与例において重度の低血糖事象のリスクが増加することはなかった。重度の低血糖事象はダパグリフロジン投与例で 58 例（0.7%）、プラセボ投与例で 83 例（1.0%）報告された。 DAPA-HF 試験において、重度の低血糖事象はダパグリフロジン群とプラセボ群とで 4 例（0.2%）に報告され、いずれも 2 型糖尿病合併例であった。	他の OAD*併用の有無にかかわらずインスリンとの併用療法(24 週)	N=197	N=212	N=196
		重度[n (%)]	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (1.0)
		グルコース 54mg/dL 未満 [n (%)]	43 (21.8)	55 (25.9)	45 (23.0)
		* 重度の低血糖事象とは、重度の意識障害又は行動障害のために外部（第三者）からの支援を要する症候性事象で、グルコース濃度に関係なく処置後速やかに回復するものと定義した。 † グルコース濃度が 54mg/dL (3mmol/L) 未満の低血糖事象とは、低血糖事象のグルコース濃度基準を満たすものの重度低血糖事象の要件は満たさないものと定義した。 ‡ OAD=経口糖尿病治療薬。 DECLARE 試験では、重度の低血糖事象は FARXIGA を投与した 8574 例中 58 例(0.7%)及びプラセボを投与した 8569 例中 83 例（1.0%）で報告された。 性器真菌感染 血糖コントロールを検討した試験において、性器真菌感染は FARXIGA 投与により発現率が増加した。12 のプラセボ対照試験の併合データにおける性器真菌感染の発現率は、プラセボ投与を受けた患者で 0.9%、FARXIGA 5 mg の投与を受けた患者で 5.7%、FARXIGA 10 mg の投与を受けた患者で 4.8%であった。性器感染を理由とした治験中止例の発現率はプラセボ投与を受けた患者では 0%、FARXIGA 10 mg の投与を受けた患者では 0.2%であった。感染は男性患者よりも女性患者でより多く報告された（表 1 参照）。性器真菌感染で最も高頻度であったのは、女性では外陰膺真菌感染、男性では龟头炎であった。また、性器真菌感染の既往歴のある患者では、過去に既往歴のない患者に比べて試験中に性器真菌感染を発現する確率が高かった（プラセボ、FARXIGA 5			

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	DAPA-CKD 試験において、重度の低血糖事象はダパグリフロジン群で 14 例（0.7%）、プラセボ群で 28 例（1.3%）報告され、いずれも 2 型糖尿病合併例であった。 <u>体液量減少</u> 体液量減少に関連する副作用（脱水、血液量減少、低血圧の報告を含む）は、ダパグリフロジン 10mg 群で 1.1%、プラセボ群で 0.7%に報告されている。重篤な副作用はダパグリフロジン 10mg 群とプラセボ群で 0.2%未満であった。 DECLARE 試験において、体液量減少に関連する事象を発現した症例数は、ダパグリフロジン群 213 例（2.5%）、プラセボ群 207 例（2.4%）で、群間差はなかった。重篤な有害事象はダパグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ、81 例（0.9%）及び 70 例（0.8%）であった。年齢、利尿薬の使用、血圧及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE-I）/アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）の使用で層別した部分集団において、事象発現の群間差はみられなかった。ベースラインの eGFR が 60mL/分/1.73m² 未満の患者において、体液量減少に関連する重篤な有害事象がダパグリフロジン群で 19 件、プラセボ群で 13 件報告された。 DAPA-HF 試験において、体液量減少に関連する事象を発現した症例数は、ダパグリフロジン群 170 例（7.2%）、プラセボ群 153 例（6.5%）であった。体液量減少に関連する症状を伴う重篤な有害事象の発現例数は、プラセボ群（38 例[1.6%]）と比較してダパグリフロジン群（23 例[1.0%]）では少数であった。結果は、ベースライン時の糖尿病の有無及びベースライン eGFR に関わらず同様であった。 DAPA-CKD 試験において、体液量減少に関連する事象を発現した症例数は、ダパグリフロジン群 120 例（5.6%）、プラセボ群 84 例（3.9%）であった。体液量減少に関連する症状を伴う重篤な有害	mg、FARXIGA 10 mg の各投与群での発現率は、既往歴あり：10.0%、23.1%、25.0%、既往歴なし：0.8%、5.9%、5.0%）。 DECLARE 試験において、重篤な性器真菌感染の報告は、FARXIGA 投与例及びプラセボ投与例のいずれにおいても 0.1%未満であった。治験薬の投与中止に至った性器真菌感染は FARXIGA 投与例の 0.9%で報告され、プラセボ投与例では 0.1%未満であった。 過敏性反応 FARXIGA 投与に伴い過敏性反応（例：血管性浮腫、蕁麻疹、過敏症）が報告された。血糖コントロールを検討した試験では、重篤なアナフィラキシー反応、並びに重度の皮膚副作用及び血管性浮腫が、対照薬投与を受けた患者の 0.2%、FARXIGA 投与を受けた患者の 0.3%で報告された。過敏性反応が発現した場合は FARXIGA の投与を中止し、兆候及び症状が消失するまで標準治療に沿って治療を行うこと。 <u>糖尿病患者におけるケトアシドーシス</u> DECLARE 試験において、糖尿病ケトアシドーシス（DKA）事象が、FARXIGA 群 8574 例中 27 例、プラセボ群 8569 例中 12 例で報告された。当該事象の発現は試験期間を通して均等であった。 臨床検査 <u>血清クレアチニン増加及びeGFR 低下</u> FARXIGA を含む SGLT2 阻害剤の投与開始によって血清クレアチニンがわずかに増加し eGFR が低下する。一般的にこのような血清クレアチニン及び eGFR の変化が投与開始後 2 週間以内に認められた後、腎機能の程度にかかわらず安定する。これに相当しない増加が認められた場合は詳細に検査し、急性腎障害の可能性を排除すること。中等度腎障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした 2

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	事象の発現例数は、ダパグリフロジン群 16 例（0.7%）、プラセボ群 15 例（0.7%）であった。 <u>2 型糖尿病患者における糖尿病ケトアシドーシス</u> 投与期間が中央値で 48 カ月の DECLARE 試験において、DKA 事象はダパグリフロジン 10mg 群で 27 例、プラセボ群で 12 例に認められた。当該事象は試験期間を通して均等に認められた。ダパグリフロジン群で DKA 事象を発現した 27 例中、22 例は発現時にインスリンを併用していた。DKA の要因は 2 型糖尿病患者集団で予測される通りであった。 DAPA-HF 試験において、DKA 事象はダパグリフロジン群の 2 型糖尿病を合併する 3 例に認められ、プラセボ群では認められなかった。 DAPA-CKD 試験において、DKA 事象はダパグリフロジン群では認められず、プラセボ群では 2 型糖尿病を合併する 2 例に認められた。 <u>1 型糖尿病患者における糖尿病ケトアシドーシス</u> 1 型糖尿病を対象とするダパグリフロジンの 2 つのプラセボ対照試験において、DKA が疑われる症状が発現した場合は血中ケトン値を測定し、0.6mmol/L 以上であれば医療機関を受診するよう患者に指導した。52 週間の併合データにおいて、DKA 事象はダパグリフロジン 5mg 群で 22 例（4.0%）、プラセボ群で 6 例（1.1%）に認められ、100 患者年あたりの発現率ではダパグリフロジン 5mg 群 4.62、プラセボ群 1.27 であった。DKA 事象の発現は試験期間を通して均等であった。最も多く認められた要因は、不適切なインスリンの投与量（投与忘れ、インスリンポンプの不具合）であった。ダパグリフロジン 5mg 群の 23 件中 6 件は、正常血糖範囲内（14mmol/L 未満又は 250mg/dL 未満）の患者で発現した。	つの試験において、eGFR に対する急性の影響は、投与を中止すると復することがみられたことから、FARXIGA の投与でみられる腎機能の変化は急性の血行動態変化が影響していることが示唆される。 ヘマトクリット増加 13 の血糖コントロールを検討したプラセボ対照試験の併合データでは、FARXIGA 投与を受けた患者の平均ヘマトクリット値は、ベースライン時からの増加が投与 1 週目から見られ、ベースライン時との平均値の差が最大となる 16 週目まで増加が続いた。投与 24 週目におけるヘマトクリット値のベースライン時からの平均変化率は、プラセボ投与群では-0.33%、FARXIGA 10 mg 投与群では 2.30%であった。24 週目までにヘマトクリット値が 55%超増加した例が、プラセボ投与群の 0.4%、FARXIGA 10 mg 投与群の 1.3% の患者で報告された。 低比重リポタンパクコレステロールの増加 13 の血糖コントロールを検討したプラセボ対照試験の併合データでは、プラセボ投与を受けた患者を対照とする FARXIGA 投与を受けた患者の平均脂質濃度についてベースライン時からの変化が報告された。投与 24 週目におけるベースライン時からの平均変化率は、総コレステロールではプラセボ投与群 0.0%、FARXIGA 10 mg 投与群 2.5%であり、LDL コレステロールではプラセボ投与群 -1.0%、FARXIGA 10 mg 投与群 2.9%であった。DECLARE 試験における 4 年後のベースラインからの平均変化量は、FARXIGA 投与例とプラセボ投与例とでそれぞれ、総コレステロールが 0.4mg/dL と -4.1mg/dL、LDL コレステロールが -2.5mg/dL と -4.4mg/dL であった。

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	<u>尿路感染</u> 尿路感染は、ダパグリフロジン 10 mg ではプラセボよりも多く報告されている（ダパグリフロジン：4.7%、プラセボ：3.5%）。ほとんどの感染は軽度から中等度であり、被験者は標準治療の最初のコースに反応し、ダパグリフロジン投与中止に至るものはまれであった。これらの感染は女性により多く認められ、既往歴のある被験者は感染再発となる可能性が高かった。 DECLARE 試験において、重篤な尿路感染の頻度はプラセボ群に比較してダパグリフロジン 10mg 群では低かった（それぞれ 109 例 [1.3%] と 79 例 [0.9%]）。 DAPA-HF 試験において、重篤な有害事象の尿路感染が発現した例数はダパグリフロジン群 14 例 [0.6%]、プラセボ群 17 例 [0.7%] であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の尿路感染はダパグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 5 例（0.2%）に認められた。 DAPA-CKD 試験において、重篤な有害事象の尿路感染が発現した例数はダパグリフロジン群 29 例 [1.3%]、プラセボ群 18 例 [0.8%] であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の尿路感染はダパグリフロジン群で 8 例（0.4%）、プラセボ群で 3 例（0.1%）であった。糖尿病非合併患者における重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の尿路感染は非常に少なく、投与群間で同様であった（重篤な有害事象はダパグリフロジン群 6 例 [0.9%]、プラセボ群 4 例 [0.6%]、死亡に至った有害事象はダパグリフロジン群 1 例 [0.1%]、プラセボ群 0 例）。 <u>クレアチニン増加</u> クレアチニン増加に関連する副作用を一つのグループにまとめた（例：腎クレアチニンクリアランス減少、腎機能障害、血中クレ	<u>血清中の重炭酸塩の減少</u> エキセナチド徐放製剤と FARXIGA 10 mg の併用療法（メトホルミンによる基礎治療に追加）に関する試験では、血清中の重炭酸塩濃度が 13 mEq/L 以下の患者が併用投与群では 4 例（1.7%）報告されたのに対し、FARXIGA 10 mg とエキセナチド徐放製剤それぞれの単剤療法群では 1 例ずつのみ（0.4%）であった。 心不全を対象とした DAPA-HF 試験 心不全を対象とした DAPA-HF 試験において、新たな副作用は認められなかった。 慢性腎臓病 慢性腎臓病を対象とした DAPA-CKD 試験において、新たな副作用は認められなかった。 市販後の経験 糖尿病患者における FARXIGA の製造販売承認取得後の使用経験から、新たな副作用が報告されている。こうした副作用は、報告対象となる母集団の大きさが不明で、自発報告であるため、信頼性のある発現率の推定値を求めたり、医薬品の曝露との因果関係を特定したりすることは通常、不可能である。 ・ ケトアシドーシス ・ 急性腎障害及び腎機能障害 ・ 尿路性敗血症及び腎盂腎炎 ・ 会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽） ・ 発疹

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	アチニン増加、糸球体濾過率減少)。13 試験からなる安全性併合集団では、この一群の副作用はダパグリフロジン 10 mg の投与を受けた患者の 3.2%、プラセボ投与を受けた患者の 1.8%で報告された。正常な腎機能又は軽度の腎機能障害（ベースライン時の eGFR が 60 mL/分/1.73 m² 以上）を有していた患者では、この一群の副作用はダパグリフロジン 10 mg の投与を受けた患者の 1.3%、プラセボ投与を受けた患者の 0.8%で報告された。また、この一群の副作用はベースライン時の eGFR が 30 mL/分/1.73 m² 以上 60 mL/分/1.73 m² 未満の患者でより多く見られた（ダパグリフロジン 10 mg の投与を受けた患者の 18.5%、プラセボ投与を受けた患者の 9.3%）。 腎機能関連の有害事象を発現した患者についてさらに詳細な評価を行ったところ、血清クレアチニンのベースラインからの変化量が大半の患者で 0.5 mg/dL 以下を示していた。このクレアチニン増加は一般に、投与継続期間中に一時的に起きたもの又は投与中止後に可逆的に回復したものであった。 高齢患者及び腎機能障害患者（eGFR が 60mL/分/1.73m² 未満）も対象とした DECLARE 試験において、両群で eGFR の経時的な低下が認められた。ダパグリフロジン群の平均 eGFR はプラセボ群と比較して、1 年時点でわずかに低く、4 年時点ではわずかに高かった。 DAPA-HF 試験では、ダパグリフロジン群及びプラセボ群において経時的な eGFR の低下がみられた。投与初期の平均 eGFR 低下はダパグリフロジン群で-4.3 mL/分/1.73m²、プラセボ群で-1.1 mL/分/1.73m² であった。20 カ月時点では、eGFR のベースラインから	

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	の変化量は両群で同様であり、ダパグリフロジン群で-5.3 mL/分/1.73m²、プラセボ群で-4.5 mL/分/1.73m²であった。 DAPA-CKD 試験では、ダパグリフロジン群及びプラセボ群において経時的な eGFR の低下がみられた。投与初期（14 日時点）の平均 eGFR 低下はダパグリフロジン群で-4.0 mL/分/1.73m²、プラセボ群で-0.8 mL/分/1.73m²であった。28 カ月時点では、eGFR のベースラインからの変化量は、ダパグリフロジン群で-7.4 mL/分/1.73m²、プラセボ群で-8.6 mL/分/1.73m²であった。 <u>副作用の疑いの報告</u> 医薬品の承認後の副作用が疑われる症例について報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、副作用が疑われる症例があれば必ず、付録 V に示す全国報告システムを通じて報告するよう求められている。	
	過量投与 ダパグリフロジンを健康被験者に 500mg（臨床推奨用量の 50 倍）まで単回経口投与したとき、毒性は認められなかった。当該被験者において、投与量と関連した期間（500mg では 5 日以上）、尿中グルコースが検出されたが、脱水、低血圧や電解質不失調の報告はなく、QTc 間隔への臨床的に意味のある影響も認められなかった。低血糖症の発現率はプラセボと同様であった。健康被験者及び 2 型糖尿病被験者に 1 日 1 回 100mg（臨床推奨用量の 10 倍）までを 2 週間投与した臨床試験では、低血糖症の発現率はプラセボよりわずかに高かったが、用量との関連性はなかった。脱水や低血圧を含む有害事象の発現率は、プラセボと同様で、血清電解質及び腎機能のバイオマーカーを含む臨床検査値に用量に関連する臨床的に意味のある変化はみられなかった。	過量投与 FARXIGA 臨床開発プログラムにおいて過量投与が報告された例はなかった。 過量投与の場合、中毒事故管理センターに連絡すること。また、患者の臨床状態に応じて支持療法を行うことも妥当である。血液透析によるダパグリフロジンの除去については調査されていない。

表 2 欧州連合及び米国の添付文書の概要

国名	欧州連合	米国
	過量投与の場合、患者の臨床状態に応じて適切な支持療法を行うこと。血液透析によるダパグリフロジンの除去については調査されていない。	

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use FARXIGA safely and effectively. See full prescribing information for FARXIGA.

FARXIGA® (dapagliflozin) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2014

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1)	04/2021
Dosage and Administration (2.1, 2.2)	04/2021
Dosage and Administration (2.3, 2.4) removed	04/2021
Contraindications (4)	04/2021
Warnings and Precautions (5.2)	05/2020

INDICATIONS AND USAGE

FARXIGA is a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor indicated for:

- as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. (1)
- to reduce the risk of hospitalization for heart failure in adults with type 2 diabetes mellitus and either established cardiovascular disease or multiple cardiovascular risk factors. (1)
- to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults with heart failure with reduced ejection fraction (NYHA class II-IV). (1)
- to reduce the risk of sustained eGFR decline, end stage kidney disease cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults with chronic kidney disease at risk of progression. (1)

Limitations of use:

- Not for treatment of type 1 diabetes mellitus. (1)
- FARXIGA is not recommended for use to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus with an eGFR less than 45 mL/min/1.73 m². FARXIGA is likely to be ineffective in this setting based upon its mechanism of action. (1)
- FARXIGA is not recommended for the treatment of chronic kidney disease in patients with polycystic kidney disease or patients requiring or with a recent history of immunosuppressive therapy for the treatment of kidney disease. FARXIGA is not expected to be effective in these populations. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Assess volume status and correct volume depletion before initiating. (2.1)

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Recommended Dose
eGFR 45 or greater	To improve glycemic control, the recommended starting dose is 5 mg orally once daily. Dose can be increased to 10 mg orally once daily for additional glycemic control. For all other indications, the recommended starting dose is 10 mg orally once daily.
eGFR 25 to less than 45	10 mg orally once daily
eGFR less than 25	Initiation is not recommended, however patients may continue 10 mg orally once daily to reduce the

	risk of eGFR decline, ESKD, CV death and hHF.
On dialysis	Contraindicated

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Tablets: 5 mg and 10 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- History of serious hypersensitivity reaction to FARXIGA. (4)
- Patients on dialysis. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Ketoacidosis in Patients with Diabetes Mellitus:** Assess patients who present with signs and symptoms of metabolic acidosis for ketoacidosis regardless of blood glucose level. If suspected, discontinue FARXIGA, evaluate and treat promptly. Before initiating FARXIGA, consider risk factors for ketoacidosis. Patients on FARXIGA may require monitoring and temporary discontinuation of therapy in clinical situations known to predispose to ketoacidosis. (5.1)
- **Volume depletion:** Before initiating FARXIGA, assess volume status and renal function in the elderly, patients with renal impairment or low systolic blood pressure, and in patients on diuretics. Monitor for signs and symptoms during therapy. (5.2, 6.1)
- **Urosepsis and Pyelonephritis:** Evaluate for signs and symptoms of urinary tract infections and treat promptly, if indicated. (5.3)
- **Hypoglycemia:** Consider a lower dose of insulin or the insulin secretagogue to reduce the risk of hypoglycemia when used in combination with FARXIGA. (5.4)
- **Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene):** Serious, life-threatening cases have occurred in patients with diabetes, both females and males. Assess patients presenting with pain or tenderness, erythema, or swelling in the genital or perineal area, along with fever or malaise. If suspected, institute prompt treatment. (5.5)
- **Genital Mycotic Infections:** Monitor and treat if indicated. (5.6)

ADVERSE REACTIONS

- The most common adverse reactions associated with FARXIGA (5% or greater incidence) were female genital mycotic infections, nasopharyngitis, and urinary tract infections. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- **Pregnancy:** Advise females of the potential risk to a fetus especially during the second and third trimesters. (8.1)
- **Lactation:** FARXIGA is not recommended when breastfeeding. (8.2)
- **Geriatrics:** Higher incidence of adverse reactions related to hypotension. (5.2, 8.5)
- **Renal Impairment:** Higher incidence of adverse reactions related to volume depletion. (5.2, 8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 04/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Prior to Initiation of FARXIGA

2.2 Recommended Dosage

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Ketoacidosis in Patients with Diabetes Mellitus

5.2 Volume Depletion

5.3 Urosepsis and Pyelonephritis

5.4 Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin

Secretagogues

5.5 Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene)

5.6 Genital Mycotic Infections

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Positive Urine Glucose Test

7.2 Interference with 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) Assay

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Renal Impairment

8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

14.2 Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

14.3 Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

14.4 Chronic Kidney Disease

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

FARXIGA (dapagliflozin) is indicated :

- As an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.
- To reduce the risk of hospitalization for heart failure in adults with type 2 diabetes mellitus and either established cardiovascular disease or multiple cardiovascular risk factors.
- To reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults with heart failure (NYHA class II-IV) with reduced ejection fraction.
- To reduce the risk of sustained eGFR decline, end-stage kidney disease, cardiovascular death, and hospitalization for heart failure in adults with chronic kidney disease at risk of progression.

Limitations of Use

- FARXIGA is not recommended for patients with type 1 diabetes mellitus. It may increase the risk of diabetic ketoacidosis in these patients [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- FARXIGA is not recommended for use to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus with an eGFR less than 45 mL/min/1.73 m². FARXIGA is likely to be ineffective in this setting based upon its mechanism of action.
- FARXIGA is not recommended for the treatment of chronic kidney disease in patients with polycystic kidney disease or patients requiring or with a recent history of immunosuppressive therapy for kidney disease. FARXIGA is not expected to be effective in these populations.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Prior to Initiation of FARXIGA

Assess renal function prior to initiation of FARXIGA therapy and then as clinically indicated [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Assess volume status and, if necessary, correct volume depletion prior to initiation of FARXIGA [*see Warnings and Precautions (5.2) and Use in Specific Populations (8.5, 8.6)*].

2.2 Recommended Dosage

See Table 1 for dosage recommendations based on estimated glomerular filtration rate (eGFR).

Table 1: Recommended Dosage

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Recommended Dose
eGFR 45 or greater	To improve glycemic control, the recommended starting dose is 5 mg orally once daily. Dose can be increased to 10 mg orally once daily for additional

Table 1: Recommended Dosage

	glycemic control*. For all other indications, the recommended starting dose is 10 mg orally once daily.
eGFR 25 to less than 45	10 mg orally once daily*.
eGFR less than 25	Initiation is not recommended, however patients may continue 10 mg orally once daily to reduce the risk of eGFR decline, ESKD, CV death and hHF.
On dialysis	Contraindicated.

* FARXIGA is not recommended for use to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus with an eGFR less than 45 mL/min/1.73 m². FARXIGA is likely to be ineffective in this setting based upon its mechanism of action.

hHF: hospitalization for heart failure, CV: Cardiovascular, ESKD: End Stage Kidney Disease.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- FARXIGA 5 mg tablets are yellow, biconvex, round, film-coated tablets with “5” engraved on one side and “1427” engraved on the other side.
- FARXIGA 10 mg tablets are yellow, biconvex, diamond-shaped, film-coated tablets with “10” engraved on one side and “1428” engraved on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

- History of a serious hypersensitivity reaction to FARXIGA, such as anaphylactic reactions or angioedema [see *Adverse Reactions* (6.1)].
- Patients on dialysis [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Ketoacidosis in Patients with Diabetes Mellitus

Reports of ketoacidosis, a serious life-threatening condition requiring urgent hospitalization have been identified in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus receiving sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors, including FARXIGA [see *Adverse Reactions* (6.1)]. In placebo-controlled trials of patients with type 1 diabetes mellitus, the risk of ketoacidosis was increased in patients who received SGLT2 inhibitors compared to patients who received placebo. Fatal cases of ketoacidosis have been reported in patients taking FARXIGA. FARXIGA is not indicated for the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus [see *Indications and Usage* (1)].

Patients treated with FARXIGA who present with signs and symptoms consistent with severe metabolic acidosis should be assessed for ketoacidosis regardless of presenting blood glucose levels as ketoacidosis associated with FARXIGA may be present even if blood glucose levels are less than 250 mg/dL. If

ketoacidosis is suspected, FARXIGA should be discontinued, the patient should be evaluated, and prompt treatment should be instituted. Treatment of ketoacidosis may require insulin, fluid, and carbohydrate replacement.

In many of the postmarketing reports, and particularly in patients with type 1 diabetes, the presence of ketoacidosis was not immediately recognized, and the institution of treatment was delayed because the presenting blood glucose levels were below those typically expected for diabetic ketoacidosis (often less than 250 mg/dL). Signs and symptoms at presentation were consistent with dehydration and severe metabolic acidosis and included nausea, vomiting, abdominal pain, generalized malaise, and shortness of breath. In some but not all cases, factors predisposing to ketoacidosis, such as insulin dose reduction, acute febrile illness, reduced caloric intake, surgery, pancreatic disorders suggesting insulin deficiency (e.g., type 1 diabetes, history of pancreatitis or pancreatic surgery), and alcohol abuse were identified.

Before initiating FARXIGA, consider factors in the patient history that may predispose to ketoacidosis, including pancreatic insulin deficiency from any cause, caloric restriction, and alcohol abuse.

For patients who undergo scheduled surgery, consider temporarily discontinuing FARXIGA for at least 3 days prior to surgery [*see Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)*].

Consider monitoring for ketoacidosis and temporarily discontinuing FARXIGA in other clinical situations known to predispose to ketoacidosis (e.g., prolonged fasting due to acute illness or post-surgery). Ensure risk factors for ketoacidosis are resolved prior to restarting FARXIGA.

Educate patients on the signs and symptoms of ketoacidosis and instruct patients to discontinue FARXIGA and seek medical attention immediately if signs and symptoms occur.

5.2 Volume Depletion

FARXIGA can cause intravascular volume depletion which may sometimes manifest as symptomatic hypotension or acute transient changes in creatinine. There have been post-marketing reports of acute kidney injury, some requiring hospitalization and dialysis, in patients with type 2 diabetes mellitus receiving SGLT2 inhibitors, including FARXIGA. Patients with impaired renal function (eGFR less than 60 mL/min/1.73 m²), elderly patients, or patients on loop diuretics may be at increased risk for volume depletion or hypotension. Before initiating FARXIGA in patients with one or more of these characteristics, assess volume status and renal function. Monitor for signs and symptoms of hypotension, and renal function after initiating therapy.

5.3 Urosepsis and Pyelonephritis

Serious urinary tract infections including urosepsis and pyelonephritis requiring hospitalization have been reported in patients receiving SGLT2 inhibitors, including FARXIGA. Treatment with SGLT2 inhibitors increases the risk for urinary tract infections. Evaluate patients for signs and symptoms of urinary tract infections and treat promptly, if indicated [*see Adverse Reactions (6)*].

5.4 Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues

Insulin and insulin secretagogues are known to cause hypoglycemia. FARXIGA may increase the risk of hypoglycemia when combined with insulin or an insulin secretagogue [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Therefore, a lower dose of insulin or insulin secretagogue may be required to minimize the risk of hypoglycemia when these agents are used in combination with FARXIGA.

5.5 Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene)

Reports of necrotizing fasciitis of the perineum (Fournier's Gangrene), a rare but serious and life-threatening necrotizing infection requiring urgent surgical intervention, have been identified in postmarketing surveillance in patients with diabetes mellitus receiving SGLT2 inhibitors, including FARXIGA. Cases have been reported in both females and males. Serious outcomes have included hospitalization, multiple surgeries, and death.

Patients treated with FARXIGA presenting with pain or tenderness, erythema, or swelling in the genital or perineal area, along with fever or malaise, should be assessed for necrotizing fasciitis. If suspected, start treatment immediately with broad-spectrum antibiotics and, if necessary, surgical debridement. Discontinue FARXIGA, closely monitor blood glucose levels, and provide appropriate alternative therapy for glycemic control.

5.6 Genital Mycotic Infections

FARXIGA increases the risk of genital mycotic infections. Patients with a history of genital mycotic infections were more likely to develop genital mycotic infections [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Monitor and treat appropriately.

6 ADVERSE REACTIONS

The following important adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Ketoacidosis in Patients with Diabetes Mellitus [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Volume Depletion [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Urosepsis and Pyelonephritis [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene) [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Genital Mycotic Infections [*see Warnings and Precautions (5.6)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

FARXIGA has been evaluated in clinical trials in patients with type 2 diabetes mellitus, in patients with heart failure, and in patients with chronic kidney disease. The overall safety profile of FARXIGA was consistent across the studied indications. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis (DKA) were observed only in patients with diabetes mellitus.

Clinical Trials in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Pool of 12 Placebo-Controlled Studies for FARXIGA 5 and 10 mg for Glycemic Control

The data in Table 1 is derived from 12 glycemic control placebo-controlled studies in patients with type 2 diabetes mellitus ranging from 12 to 24 weeks. In 4 studies FARXIGA was used as monotherapy, and in 8 studies FARXIGA was used as add-on to background antidiabetic therapy or as combination therapy with metformin [see *Clinical Studies (14.1)*].

These data reflect exposure of 2338 patients to FARXIGA with a mean exposure duration of 21 weeks. Patients received placebo (N=1393), FARXIGA 5 mg (N=1145), or FARXIGA 10 mg (N=1193) once daily. The mean age of the population was 55 years and 2% were older than 75 years of age. Fifty percent (50%) of the population were male; 81% were White, 14% were Asian, and 3% were Black or African American. At baseline, the population had diabetes for an average of 6 years, had a mean hemoglobin A1c (HbA1c) of 8.3%, and 21% had established microvascular complications of diabetes. Baseline renal function was normal or mildly impaired in 92% of patients and moderately impaired in 8% of patients (mean eGFR 86 mL/min/1.73 m²).

Table 2 shows common adverse reactions associated with the use of FARXIGA. These adverse reactions were not present at baseline, occurred more commonly on FARXIGA than on placebo, and occurred in at least 2% of patients treated with either FARXIGA 5 mg or FARXIGA 10 mg.

Table 2: Adverse Reactions in Placebo-Controlled Studies of Glycemic Control Reported in ≥2% of Patients Treated with FARXIGA

Adverse Reaction	% of Patients		
	Pool of 12 Placebo-Controlled Studies		
	Placebo N=1393	FARXIGA 5 mg N=1145	FARXIGA 10 mg N=1193
Female genital mycotic infections*	1.5	8.4	6.9
Nasopharyngitis	6.2	6.6	6.3
Urinary tract infections†	3.7	5.7	4.3
Back pain	3.2	3.1	4.2
Increased urination‡	1.7	2.9	3.8
Male genital mycotic infections§	0.3	2.8	2.7
Nausea	2.4	2.8	2.5
Influenza	2.3	2.7	2.3

Table 2: Adverse Reactions in Placebo-Controlled Studies of Glycemic Control Reported in $\geq 2\%$ of Patients Treated with FARXIGA

Adverse Reaction	% of Patients		
	Pool of 12 Placebo-Controlled Studies		
	Placebo N=1393	FARXIGA 5 mg N=1145	FARXIGA 10 mg N=1193
Dyslipidemia	1.5	2.1	2.5
Constipation	1.5	2.2	1.9
Discomfort with urination	0.7	1.6	2.1
Pain in extremity	1.4	2.0	1.7

- * Genital mycotic infections include the following adverse reactions, listed in order of frequency reported for females: vulvovaginal mycotic infection, vaginal infection, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginitis, genital infection, genital candidiasis, fungal genital infection, vulvitis, genitourinary tract infection, vulval abscess, and vaginitis bacterial. (N for females: Placebo=677, FARXIGA 5 mg=581, FARXIGA 10 mg=598).
- † Urinary tract infections include the following adverse reactions, listed in order of frequency reported: urinary tract infection, cystitis, *Escherichia* urinary tract infection, genitourinary tract infection, pyelonephritis, trigonitis, urethritis, kidney infection, and prostatitis.
- ‡ Increased urination includes the following adverse reactions, listed in order of frequency reported: pollakiuria, polyuria, and urine output increased.
- § Genital mycotic infections include the following adverse reactions, listed in order of frequency reported for males: balanitis, fungal genital infection, balanitis candida, genital candidiasis, genital infection male, penile infection, balanoposthitis, balanoposthitis infective, genital infection, and posthitis. (N for males: Placebo=716, FARXIGA 5 mg=564, FARXIGA 10 mg=595).

Pool of 13 Placebo-Controlled Studies for FARXIGA 10 mg for Glycemic Control

FARXIGA 10 mg was also evaluated in a larger glycemic control placebo-controlled study pool in patients with type 2 diabetes mellitus. This pool combined 13 placebo-controlled studies, including 3 monotherapy studies, 9 add-on to background antidiabetic therapy studies, and an initial combination with metformin study. Across these 13 studies, 2360 patients were treated once daily with FARXIGA 10 mg for a mean duration of exposure of 22 weeks. The mean age of the population was 59 years and 4% were older than 75 years. Fifty-eight percent (58%) of the population were male; 84% were White, 9% were Asian, and 3% were Black or African American. At baseline, the population had diabetes for an average of 9 years, had a mean HbA1c of 8.2%, and 30% had established microvascular disease. Baseline renal function was normal or mildly impaired in 88% of patients and moderately impaired in 11% of patients (mean eGFR 82 mL/min/1.73 m²).

Volume Depletion

FARXIGA causes an osmotic diuresis, which may lead to a reduction in intravascular volume. Adverse reactions related to volume depletion (including reports of dehydration, hypovolemia, orthostatic

hypotension, or hypotension) in patients with type 2 diabetes mellitus for the 12-study and 13-study, short-term, placebo-controlled pools and for the DECLARE study are shown in Table 3 [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Table 3: Adverse Reactions Related to Volume Depletion* in Clinical Studies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with FARXIGA

	Pool of 12 Placebo-Controlled Studies			Pool of 13 Placebo-Controlled Studies		DECLARE Study	
	Placebo	FARXIGA 5 mg	FARXIGA 10 mg	Placebo	FARXIGA 10 mg	Placebo	FARXIGA 10 mg
Overall population N (%)	N=1393 5 (0.4%)	N=1145 7 (0.6%)	N=1193 9 (0.8%)	N=2295 17 (0.7%)	N=2360 27 (1.1%)	N=8569 207 (2.4%)	N=8574 213 (2.5%)
Patient Subgroup n (%)							
Patients on loop diuretics	n=55 1 (1.8%)	n=40 0	n=31 3 (9.7%)	n=267 4 (1.5%)	n=236 6 (2.5%)	n=934 57 (6.1%)	n=866 57 (6.6%)
Patients with moderate renal impairment with eGFR ≥ 30 and < 60 mL/min/1.73 m ²	n=107 2 (1.9%)	n=107 1 (0.9%)	n=89 1 (1.1%)	n=268 4 (1.5%)	n=265 5 (1.9%)	n=658 30 (4.6%)	n=604 35 (5.8%)
Patients ≥ 65 years of age	n=276 1 (0.4%)	n=216 1 (0.5%)	n=204 3 (1.5%)	n=711 6 (0.8%)	n=665 11 (1.7%)	n=3950 121 (3.1%)	n=3948 117 (3.0%)

* Volume depletion includes reports of dehydration, hypovolemia, orthostatic hypotension, or hypotension.

Hypoglycemia

The frequency of hypoglycemia by study in patients with type 2 diabetes mellitus [see *Clinical Studies* (14.1)] is shown in Table 4. Hypoglycemia was more frequent when FARXIGA was added to sulfonylurea or insulin [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Table 4: Incidence of Severe Hypoglycemia* and Hypoglycemia with Glucose < 54 mg/dL[†] in Controlled Glycemic Control Clinical Studies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

	Placebo/Active Control	FARXIGA 5 mg	FARXIGA 10 mg
Monotherapy (24 weeks)	N=75	N=64	N=70
Severe [n (%)]	0	0	0
Glucose < 54 mg/dL [n (%)]	0	0	0
Add-on to Metformin (24 weeks)	N=137	N=137	N=135
Severe [n (%)]	0	0	0
Glucose < 54 mg/dL [n (%)]	0	0	0
Add-on to Glimepiride (24 weeks)	N=146	N=145	N=151
Severe [n (%)]	0	0	0
Glucose < 54 mg/dL [n (%)]	1 (0.7)	3 (2.1)	5 (3.3)
Add-on to Metformin and a Sulfonylurea (24	N=109	-	N=109

Table 4: Incidence of Severe Hypoglycemia* and Hypoglycemia with Glucose < 54 mg/dL† in Controlled Glycemic Control Clinical Studies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

	Placebo/Active Control	FARXIGA 5 mg	FARXIGA 10 mg
Weeks)			
Severe [n (%)]	0	-	0
Glucose <54 mg/dL [n (%)]	3 (2.8)	-	7 (6.4)
Add-on to Pioglitazone (24 weeks)	N=139	N=141	N=140
Severe [n (%)]	0	0	0
Glucose <54 mg/dL [n (%)]	0	1 (0.7)	0
Add-on to DPP4 inhibitor (24 weeks)	N=226	–	N=225
Severe [n (%)]	0	–	1 (0.4)
Glucose <54 mg/dL [n (%)]	1 (0.4)	–	1 (0.4)
Add-on to Insulin with or without other OADs‡ (24 weeks)	N=197	N=212	N=196
Severe [n (%)]	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (1.0)
Glucose <54 mg/dL [n (%)]	43 (21.8)	55 (25.9)	45 (23.0)

* Severe episodes of hypoglycemia were defined as episodes of severe impairment in consciousness or behavior, requiring external (third party) assistance, and with prompt recovery after intervention regardless of glucose level.

† Episodes of hypoglycemia with glucose <54 mg/dL (3 mmol/L) were defined as reported episodes of hypoglycemia meeting the glucose criteria that did not also qualify as a severe episode.

‡ OAD = oral antidiabetic therapy.

In the DECLARE study [see *Clinical Studies (14.2)*], severe events of hypoglycemia were reported in 58 (0.7%) out of 8574 patients treated with FARXIGA and 83 (1.0%) out of 8569 patients treated with placebo.

Genital Mycotic Infections

In the glycemic control trials, genital mycotic infections were more frequent with FARXIGA treatment. Genital mycotic infections were reported in 0.9% of patients on placebo, 5.7% on FARXIGA 5 mg, and 4.8% on FARXIGA 10 mg, in the 12-study placebo-controlled pool. Discontinuation from study due to genital infection occurred in 0% of placebo-treated patients and 0.2% of patients treated with FARXIGA 10 mg. Infections were more frequently reported in females than in males (see Table 1). The most frequently reported genital mycotic infections were vulvovaginal mycotic infections in females and balanitis in males. Patients with a history of genital mycotic infections were more likely to have a genital mycotic infection during the study than those with no prior history (10.0%, 23.1%, and 25.0% versus 0.8%, 5.9%, and 5.0% on placebo, FARXIGA 5 mg, and FARXIGA 10 mg, respectively). In the DECLARE study [see *Clinical Studies (14.2)*], serious genital mycotic infections were reported in <0.1% of patients treated with FARXIGA and <0.1% of patients treated with placebo. Genital mycotic infections that caused study drug discontinuation were reported in 0.9% of patients treated with FARXIGA and <0.1% of patients treated with placebo.

Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions (e.g., angioedema, urticaria, hypersensitivity) were reported with FARXIGA treatment. In glycemic control studies, serious anaphylactic reactions and severe cutaneous adverse

reactions and angioedema were reported in 0.2% of comparator-treated patients and 0.3% of FARXIGA-treated patients. If hypersensitivity reactions occur, discontinue use of FARXIGA; treat per standard of care and monitor until signs and symptoms resolve.

Ketoacidosis in Patients with Diabetes Mellitus

In the DECLARE study [see *Warnings and Precautions (5.1)* and *Clinical Studies (14.2)*], events of diabetic ketoacidosis (DKA) were reported in 27 out of 8574 patients in the FARXIGA-treated group and 12 out of 8569 patients in the placebo group. The events were evenly distributed over the study period.

Laboratory Tests

Increases in Serum Creatinine and Decreases in eGFR

Initiation of SGLT2 inhibitors, including FARXIGA causes a small increase in serum creatinine and decrease in eGFR. These changes in serum creatinine and eGFR generally occur within two weeks of starting therapy and then stabilize regardless of baseline kidney function. Changes that do not fit this pattern should prompt further evaluation to exclude the possibility of acute kidney injury [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. In two studies that included patients with type 2 diabetes mellitus with moderate renal impairment, the acute effect on eGFR reversed after treatment discontinuation, suggesting acute hemodynamic changes may play a role in the renal function changes observed with FARXIGA.

Increase in Hematocrit

In the pool of 13 placebo-controlled studies of glycemic control, increases from baseline in mean hematocrit values were observed in FARXIGA-treated patients starting at Week 1 and continuing up to Week 16, when the maximum mean difference from baseline was observed. At Week 24, the mean changes from baseline in hematocrit were -0.33% in the placebo group and 2.30% in the FARXIGA 10 mg group. By Week 24, hematocrit values >55% were reported in 0.4% of placebo-treated patients and 1.3% of FARXIGA 10 mg-treated patients.

Increase in Low-Density Lipoprotein Cholesterol

In the pool of 13 placebo-controlled studies of glycemic control, changes from baseline in mean lipid values were reported in FARXIGA-treated patients compared to placebo-treated patients. Mean percent changes from baseline at Week 24 were 0.0% versus 2.5% for total cholesterol, and -1.0% versus 2.9% for LDL cholesterol in the placebo and FARXIGA 10 mg groups, respectively. In the DECLARE study [see *Clinical Studies (14.2)*], mean changes from baseline after 4 years were 0.4 mg/dL versus -4.1 mg/dL for total cholesterol, and -2.5 mg/dL versus -4.4 mg/dL for LDL cholesterol, in FARXIGA-treated and the placebo groups, respectively.

Decrease in Serum Bicarbonate

In a study of concomitant therapy of FARXIGA 10 mg with exenatide extended-release (on a background of metformin), four patients (1.7%) on concomitant therapy had a serum bicarbonate value of less than or equal to 13 mEq/L compared to one each (0.4%) in the FARXIGA and exenatide-extended release treatment groups [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

DAPA-HF Heart Failure Study

No new adverse reactions were identified in the DAPA-HF heart failure study.

DAPA-CKD Chronic Kidney Disease Study

No new adverse reactions were identified in the DAPA-CKD study in patients with chronic kidney disease.

6.2 Postmarketing Experience

Additional adverse reactions have been identified during postapproval use of FARXIGA in patients with diabetes mellitus. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is generally not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Ketoacidosis
- Acute Kidney Injury
- Urosepsis and Pyelonephritis
- Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene)
- Rash

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Positive Urine Glucose Test

Monitoring glycemic control with urine glucose tests is not recommended in patients taking SGLT2 inhibitors as SGLT2 inhibitors increase urinary glucose excretion and will lead to positive urine glucose tests. Use alternative methods to monitor glycemic control.

7.2 Interference with 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) Assay

Monitoring glycemic control with 1,5-AG assay is not recommended as measurements of 1,5-AG are unreliable in assessing glycemic control in patients taking SGLT2 inhibitors. Use alternative methods to monitor glycemic control.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal data showing adverse renal effects, FARXIGA is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy.

Limited data with FARXIGA in pregnant women are not sufficient to determine drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes and untreated heart failure in pregnancy (*see Clinical Considerations*).

In animal studies, adverse renal pelvic and tubule dilatations, that were not fully reversible, were observed in rats when dapagliflozin was administered during a period of renal development corresponding to the late second and third trimesters of human pregnancy, at all doses tested; the lowest of which provided an exposure 15-times the 10 mg clinical dose (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects is 6 to 10% in women with pre-gestational diabetes with a HbA1c greater than 7% and has been reported to be as high as 20 to 25% in women with HbA1c greater than 10%. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryofetal risk

Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, preeclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia related morbidity.

Data

Animal Data

Dapagliflozin dosed directly to juvenile rats from postnatal day (PND) 21 until PND 90 at doses of 1, 15, or 75 mg/kg/day, increased kidney weights and increased the incidence of renal pelvic and tubular dilatations at all dose levels. Exposure at the lowest dose tested was 15-times the 10 mg clinical dose (based on AUC). The renal pelvic and tubular dilatations observed in juvenile animals did not fully reverse within a 1-month recovery period.

In a prenatal and postnatal development study, dapagliflozin was administered to maternal rats from gestation day 6 through lactation day 21 at doses of 1, 15, or 75 mg/kg/day, and pups were indirectly exposed *in utero* and throughout lactation. Increased incidence or severity of renal pelvic dilatation was observed in 21-day-old pups offspring of treated dams at 75 mg/kg/day (maternal and pup dapagliflozin exposures were 1415-times and 137-times, respectively, the human values at the 10 mg clinical dose, based on AUC). Dose-related reductions in pup body weights were observed at greater or equal to 29-times the 10 mg clinical dose (based on AUC). No adverse effects on developmental endpoints were noted at 1 mg/kg/day (19-times the 10 mg clinical dose, based on AUC). These outcomes occurred with drug exposure during periods of renal development in rats that corresponds to the late second and third trimester of human development.

In embryofetal development studies in rats and rabbits, dapagliflozin was administered throughout organogenesis, corresponding to the first trimester of human pregnancy. In rats, dapagliflozin was neither embryoletal nor teratogenic at doses up to 75 mg/kg/day (1441-times the 10 mg clinical dose, based on AUC). Dose related effects on the rat fetus (structural abnormalities and reduced body weight) occurred only at higher dosages, equal to or greater than 150 mg/kg (more than 2344-times the 10 mg clinical dose, based on AUC), which were associated with maternal toxicity. No developmental toxicities were observed in rabbits at doses up to 180 mg/kg/day (1191-times the 10 mg clinical dose, based on AUC).

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of dapagliflozin in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Dapagliflozin is present in the milk of lactating rats (*see Data*). However, due to species specific differences in lactation physiology, the clinical relevance of these data are not clear. Since human kidney maturation occurs *in utero* and during the first 2 years of life when lactational exposure may occur, there may be risk to the developing human kidney.

Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, advise women that use of FARXIGA is not recommended while breastfeeding.

Data

Dapagliflozin was present in rat milk at a milk/plasma ratio of 0.49, indicating that dapagliflozin and its metabolites are transferred into milk at a concentration that is approximately 50% of that in maternal plasma. Juvenile rats directly exposed to dapagliflozin showed risk to the developing kidney (renal pelvic and tubular dilatations) during maturation.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of FARXIGA in pediatric patients under 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

No FARXIGA dosage change is recommended based on age.

A total of 1424 (24%) of the 5936 FARXIGA-treated patients were 65 years and older and 207 (3.5%) patients were 75 years and older in a pool of 21 double-blind, controlled, clinical studies assessing the efficacy of FARXIGA in improving glycemic control in type 2 diabetes mellitus. After controlling for level of renal function (eGFR), efficacy was similar for patients under age 65 years and those 65 years and older. In patients ≥ 65 years of age, a higher proportion of patients treated with FARXIGA for glycemic control had adverse reactions of hypotension [*see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.1)*].

In both the DAPA-HF and DAPA-CKD studies, safety and efficacy were similar for patients age 65 years and younger and those older than 65. In the DAPA-HF study, 2714 (57%) out of 4744 patients with HFrEF were older than 65 years. In the DAPA-CKD study, 1818 (42%) out of 4304 patients with CKD were older than 65 years.

8.6 Renal Impairment

FARXIGA was evaluated in 4304 patients with chronic kidney disease (eGFR 25 to 75 mL/min/1.73 m²) in the DAPA-CKD study. FARXIGA was also evaluated in 1926 patients with an eGFR of 30 to 60 mL/min/1.73 m² in the DAPA-HF study. The safety profile of FARXIGA across eGFR subgroups in these studies was consistent with the known safety profile [*see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.3 and 14.4)*].

FARXIGA was evaluated in two glycemic control studies that included patients with type 2 diabetes mellitus with moderate renal impairment (an eGFR of 45 to less than 60 mL/min/1.73 m² [see *Clinical Studies (14.1)*], and an eGFR of 30 to less than 60 mL/min/1.73 m², respectively). Patients with diabetes and renal impairment using FARXIGA may be more likely to experience hypotension and may be at higher risk for acute kidney injury secondary to volume depletion. In the study of patients with an eGFR 30 to less than 60 mL/min/1.73 m², 13 patients receiving FARXIGA experienced bone fractures compared to none receiving placebo. Use of FARXIGA for glycemic control in patients without established CV disease or CV risk factors is not recommended when eGFR is less than 45 mL/min/1.73 m² [see *Dosage and Administration (2.2)*].

Efficacy and safety studies with FARXIGA did not enroll patients with an eGFR less than 25 mL/min/1.73 m². FARXIGA is contraindicated in patients on dialysis.

8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is recommended for patients with mild, moderate, or severe hepatic impairment. However, the benefit-risk for the use of dapagliflozin in patients with severe hepatic impairment should be individually assessed since the safety and efficacy of dapagliflozin have not been specifically studied in this population [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

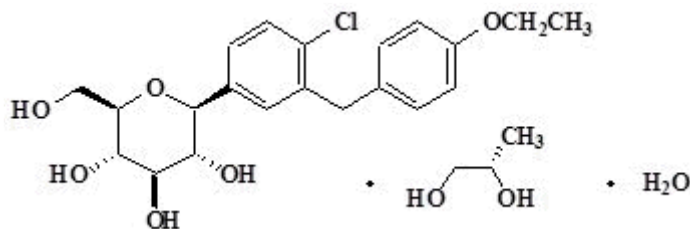
10 OVERDOSAGE

There were no reports of overdose during the clinical development program for FARXIGA.

In the event of an overdose, contact the Poison Control Center. It is also reasonable to employ supportive measures as dictated by the patient's clinical status. The removal of dapagliflozin by hemodialysis has not been studied.

11 DESCRIPTION

Dapagliflozin is described chemically as D-glucitol, 1,5-anhydro-1-C-[4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl]-, (1S)-, compounded with (2S)-1,2-propanediol, hydrate (1:1:1). The empirical formula is C₂₁H₂₅ClO₆•C₃H₈O₂•H₂O and the molecular weight is 502.98. The structural formula is:



FARXIGA is available as a film-coated tablet for oral administration containing the equivalent of 5 mg dapagliflozin as dapagliflozin propanediol or the equivalent of 10 mg dapagliflozin as dapagliflozin propanediol, and the following inactive ingredients: microcrystalline cellulose, anhydrous lactose, crospovidone, silicon dioxide, and magnesium stearate. In addition, the film coating contains the

following inactive ingredients: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol, talc, and yellow iron oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

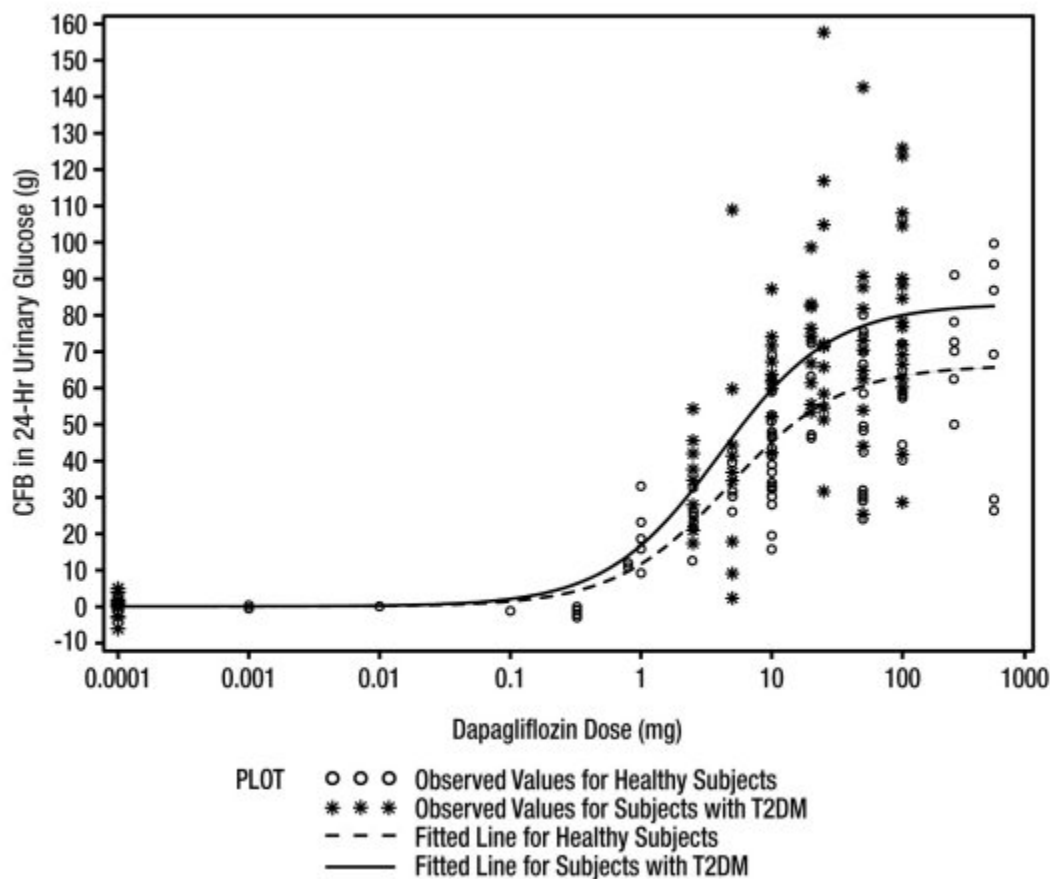
Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2), expressed in the proximal renal tubules, is responsible for the majority of the reabsorption of filtered glucose from the tubular lumen. Dapagliflozin is an inhibitor of SGLT2. By inhibiting SGLT2, dapagliflozin reduces reabsorption of filtered glucose and thereby promotes urinary glucose excretion. Dapagliflozin also reduces sodium reabsorption and increases the delivery of sodium to the distal tubule. This may influence several physiological functions including, but not restricted to, lowering both pre- and afterload of the heart and downregulation of sympathetic activity, and decreased intraglomerular pressure which is believed to be mediated by increased tubuloglomerular feedback.

12.2 Pharmacodynamics

General

Increases in the amount of glucose excreted in the urine were observed in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus following the administration of dapagliflozin (see Figure 1). Dapagliflozin doses of 5 or 10 mg per day in patients with type 2 diabetes mellitus for 12 weeks resulted in excretion of approximately 70 grams of glucose in the urine per day at Week 12. A near maximum glucose excretion was observed at the dapagliflozin daily dose of 20 mg. This urinary glucose excretion with dapagliflozin also results in increases in urinary volume [*see Adverse Reactions (6.1)*]. After discontinuation of dapagliflozin, on average, the elevation in urinary glucose excretion approaches baseline by about 3 days for the 10 mg dose.

Figure 1: Scatter Plot and Fitted Line of Change from Baseline in 24-Hour Urinary Glucose Amount versus Dapagliflozin Dose in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (Semi-Log Plot)



Cardiac Electrophysiology

Dapagliflozin was not associated with clinically meaningful prolongation of QTc interval at daily doses up to 150 mg (15-times the recommended maximum dose) in a study of healthy subjects. In addition, no clinically meaningful effect on QTc interval was observed following single doses of up to 500 mg (50-times the recommended maximum dose) of dapagliflozin in healthy subjects.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following oral administration of dapagliflozin, the maximum plasma concentration (C_{max}) is usually attained within 2 hours under fasting state. The C_{max} and AUC values increase dose proportionally with increase in dapagliflozin dose in the therapeutic dose range. The absolute oral bioavailability of dapagliflozin following the administration of a 10 mg dose is 78%. Administration of dapagliflozin with a high-fat meal decreases its C_{max} by up to 50% and prolongs T_{max} by approximately 1 hour, but does not

alter AUC as compared with the fasted state. These changes are not considered to be clinically meaningful and dapagliflozin can be administered with or without food.

Distribution

Dapagliflozin is approximately 91% protein bound. Protein binding is not altered in patients with renal or hepatic impairment.

Metabolism

The metabolism of dapagliflozin is primarily mediated by UGT1A9; CYP-mediated metabolism is a minor clearance pathway in humans. Dapagliflozin is extensively metabolized, primarily to yield dapagliflozin 3-O-glucuronide, which is an inactive metabolite. Dapagliflozin 3-O-glucuronide accounted for 61% of a 50 mg [¹⁴C]-dapagliflozin dose and is the predominant drug-related component in human plasma.

Elimination

Dapagliflozin and related metabolites are primarily eliminated via the renal pathway. Following a single 50 mg dose of [¹⁴C]-dapagliflozin, 75% and 21% total radioactivity is excreted in urine and feces, respectively. In urine, less than 2% of the dose is excreted as parent drug. In feces, approximately 15% of the dose is excreted as parent drug. The mean plasma terminal half-life ($t_{1/2}$) for dapagliflozin is approximately 12.9 hours following a single oral dose of FARXIGA 10 mg.

Specific Populations

Renal Impairment

At steady-state (20 mg once daily dapagliflozin for 7 days), patients with type 2 diabetes with mild, moderate, or severe renal impairment (as determined by eGFR) had geometric mean systemic exposures of dapagliflozin that were 45%, 100%, and 200% higher, respectively, as compared to patients with type 2 diabetes mellitus with normal renal function. There was no meaningful difference in exposure between patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes. Higher systemic exposure of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus with renal impairment did not result in a correspondingly higher 24-hour urinary glucose excretion. The steady-state 24-hour urinary glucose excretion in patients with type 2 diabetes mellitus and mild, moderate, and severe renal impairment was 42%, 80%, and 90% lower, respectively, than in patients with type 2 diabetes mellitus with normal renal function.

The impact of hemodialysis on dapagliflozin exposure is not known [see *Dosage and Administration* (2.2), *Warnings and Precautions* (5.2), *Use in Specific Populations* (8.6), and *Clinical Studies* (14)].

Hepatic Impairment

In subjects with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh classes A and B), mean C_{max} and AUC of dapagliflozin were up to 12% and 36% higher, respectively, as compared to healthy matched control subjects following single-dose administration of 10 mg dapagliflozin. These differences were not considered to be clinically meaningful. In patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C),

mean $C_{\max}$ and AUC of dapagliflozin were up to 40% and 67% higher, respectively, as compared to healthy matched controls [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

Effects of Age, Gender, Race, and Body Weight on Pharmacokinetics

Based on a population pharmacokinetic analysis, age, gender, race, and body weight do not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of dapagliflozin and thus, no dose adjustment is recommended.

Pediatric

Pharmacokinetics in the pediatric population has not been studied.

Drug Interactions

In Vitro Assessment of Drug Interactions

In *in vitro* studies, dapagliflozin and dapagliflozin 3-O-glucuronide neither inhibited CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, or 3A4, nor induced CYP 1A2, 2B6, or 3A4. Dapagliflozin is a weak substrate of the P-glycoprotein (P-gp) active transporter, and dapagliflozin 3-O-glucuronide is a substrate for the OAT3 active transporter. Dapagliflozin or dapagliflozin 3-O-glucuronide did not meaningfully inhibit P-gp, OCT2, OAT1, or OAT3 active transporters. Overall, dapagliflozin is unlikely to affect the pharmacokinetics of concurrently administered medications that are P-gp, OCT2, OAT1, or OAT3 substrates.

Effects of Other Drugs on Dapagliflozin

Table 5 shows the effect of coadministered drugs on the pharmacokinetics of dapagliflozin. No dose adjustments are recommended for dapagliflozin.

Table 5: Effects of Coadministered Drugs on Dapagliflozin Systemic Exposure

Coadministered Drug (Dose Regimen)*	Dapagliflozin (Dose Regimen)*	Effect on Dapagliflozin Exposure (% Change [90% CI])	
		C _{max}	AUC [†]
No dosing adjustments required for the following:			
Oral Antidiabetic Agents			
Metformin (1000 mg)	20 mg	↔	↔
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	↔	↔
Sitagliptin (100 mg)	20 mg	↔	↔
Glimepiride (4 mg)	20 mg	↔	↔
Voglibose (0.2 mg three times daily)	10 mg	↔	↔
Other Medications			
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	↔	↔
Bumetanide (1 mg)	10 mg once daily for 7 days	↔	↔
Valsartan (320 mg)	20 mg	↓12% [↓3%, ↓20%]	↔
Simvastatin (40 mg)	20 mg	↔	↔
Anti-infective Agent			
Rifampin (600 mg once daily for 6 days)	10 mg	↓7% [↓22%, ↑11%]	↓22% [↓27%, ↓17%]
Nonsteroidal Anti-inflammatory Agent			
Mefenamic Acid (loading dose of 500 mg followed by 14 doses of 250 mg every 6 hours)	10 mg	↑13% [↑3%, ↑24%]	↑51% [↑44%, ↑58%]

↔ = no change (geometric mean ratio of test: reference within 0.80 to 1.25); ↓ or ↑ = parameter was lower or higher, respectively, with coadministration compared to dapagliflozin administered alone (geometric mean ratio of test: reference was lower than 0.80 or higher than 1.25)

* Single dose unless otherwise noted.

† AUC = AUC(INF) for drugs given as single dose and AUC = AUC(TAU) for drugs given in multiple doses.

Effects of Dapagliflozin on Other Drugs

Table 6 shows the effect of dapagliflozin on other coadministered drugs. Dapagliflozin did not meaningfully affect the pharmacokinetics of the coadministered drugs.

Table 6: Effects of Dapagliflozin on the Systemic Exposures of Coadministered Drugs

Coadministered Drug (Dose Regimen)*	Dapagliflozin (Dose Regimen)*	Effect on Coadministered Drug Exposure (% Change [90% CI])	
		C _{max}	AUC [†]
No dosing adjustments required for the following:			
Oral Antidiabetic Agents			
Metformin (1000 mg)	20 mg	↔	↔
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	↓7%	↔

Table 6: Effects of Dapagliflozin on the Systemic Exposures of Coadministered Drugs

Coadministered Drug (Dose Regimen)*	Dapagliflozin (Dose Regimen)*	Effect on Coadministered Drug Exposure (% Change [90% CI])	
		C _{max}	AUC†
		[↓25%, ↑15%]	
Sitagliptin (100 mg)	20 mg	↔	↔
Glimepiride (4 mg)	20 mg	↔	↑13% [0%, ↑29%]
Other Medications			
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	↔	↔
Bumetanide (1 mg)	10 mg once daily for 7 days	↑13% [↓2%, ↑31%]	↑13% [↓1%, ↑30%]
Valsartan (320 mg)	20 mg	↓6% [↓24%, ↑16%]	↑5% [↓15%, ↑29%]
Simvastatin (40 mg)	20 mg	↔	↑19%
Digoxin (0.25 mg)	20 mg loading dose then 10 mg once daily for 7 days	↔	↔
Warfarin (25 mg)	20 mg loading dose then 10 mg once daily for 7 days	↔	↔

↔ = no change (geometric mean ratio of test: reference within 0.80 to 1.25); ↓ or ↑ = parameter was lower or higher, respectively, with coadministration compared to the other medicine administered alone (geometric mean ratio of test: reference was lower than 0.80 or higher than 1.25).

* Single dose unless otherwise noted.

† AUC = AUC(INF) for drugs given as single dose and AUC = AUC(TAU) for drugs given in multiple doses.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Dapagliflozin did not induce tumors in either mice or rats at any of the doses evaluated in 2-year carcinogenicity studies. Oral doses in mice consisted of 5, 15, and 40 mg/kg/day in males and 2, 10, and 20 mg/kg/day in females, and oral doses in rats were 0.5, 2, and 10 mg/kg/day for both males and females. The highest doses evaluated in mice were approximately 72-times (males) and 105-times (females) the clinical dose of 10 mg per day, based on AUC exposure. In rats, the highest dose was approximately 131-times (males) and 186-times (females) the clinical dose of 10 mg per day, based on AUC exposure.

Dapagliflozin was negative in the Ames mutagenicity assay and was positive in a series of *in vitro* clastogenicity assays in the presence of S9 activation and at concentrations greater than or equal to 100 µg/mL. Dapagliflozin was negative for clastogenicity in a series of *in vivo* studies evaluating micronuclei or DNA repair in rats at exposure multiples greater than 2100-times the clinical dose.

There was no carcinogenicity or mutagenicity signal in animal studies, suggesting that dapagliflozin does not represent a genotoxic risk to humans.

Dapagliflozin had no effects on mating, fertility, or early embryonic development in treated male or female rats at exposure multiples less than or equal to 1708-times and 998-times the maximum recommended human dose in males and females, respectively.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Overview of Clinical Studies of FARXIGA for Type 2 Diabetes Mellitus

FARXIGA has been studied as monotherapy, in combination with metformin, pioglitazone, sulfonylurea (glimepiride), sitagliptin (with or without metformin), metformin plus a sulfonylurea, or insulin (with or without other oral antidiabetic therapy), compared to a sulfonylurea (glipizide), and in combination with a GLP-1 receptor agonist (exenatide extended-release) added-on to metformin. FARXIGA has also been studied in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate renal impairment.

Treatment with FARXIGA as monotherapy and in combination with metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, or insulin produced statistically significant improvements in mean change from baseline at Week 24 in HbA1c compared to control. Reductions in HbA1c were seen across subgroups including gender, age, race, duration of disease, and baseline body mass index (BMI).

Monotherapy

A total of 840 treatment-naïve patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus participated in 2 placebo-controlled studies to evaluate the safety and efficacy of monotherapy with FARXIGA.

In 1 monotherapy study, a total of 558 treatment-naïve patients with inadequately controlled diabetes participated in a 24-week study (NCT00528372). Following a 2-week diet and exercise placebo lead-in period, 485 patients with HbA1c $\geq 7\%$ and $\leq 10\%$ were randomized to FARXIGA 5 mg or FARXIGA 10 mg once daily in either the morning (QAM, main cohort) or evening (QPM), or placebo.

At Week 24, treatment with FARXIGA 10 mg QAM provided significant improvements in HbA1c and the fasting plasma glucose (FPG) compared with placebo (see Table 7).

Table 7: Results at Week 24 (LOCF*) in a Placebo-Controlled Study of FARXIGA Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (Main Cohort AM Doses)

Efficacy Parameter	FARXIGA 10 mg N=70 [†]	FARXIGA 5 mg N=64 [†]	Placebo N=75 [†]
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	8.0	7.8	7.8
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-0.9	-0.8	-0.2
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-0.7 [§] (-1.0, -0.4)	-0.5 (-0.8, -0.2)	
Percent of patients achieving HbA1c <7% adjusted for baseline	50.8% [¶]	44.2% [¶]	31.6%
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	166.6	157.2	159.9
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-28.8	-24.1	-4.1

Table 7: Results at Week 24 (LOCF*) in a Placebo-Controlled Study of FARXIGA Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (Main Cohort AM Doses)

Efficacy Parameter	FARXIGA 10 mg N=70 [†]	FARXIGA 5 mg N=64 [†]	Placebo N=75 [†]
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-24.7 [§] (-35.7, -13.6)	-19.9 (-31.3, -8.5)	

* LOCF: last observation (prior to rescue for rescued patients) carried forward.

† All randomized patients who took at least one dose of double-blind study medication during the short-term double-blind period.

‡ Least squares mean adjusted for baseline value.

§ p-value <0.0001 versus placebo. Sensitivity analyses yielded smaller estimates of treatment difference with placebo.

¶ Not evaluated for statistical significance as a result of the sequential testing procedure for the secondary endpoints.

Initial Combination Therapy with Metformin XR

A total of 1236 treatment-naïve patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus (HbA1c $\geq 7.5\%$ and $\leq 12\%$) participated in 2 active-controlled studies of 24-week duration to evaluate initial therapy with FARXIGA 5 mg (NCT00643851) or 10 mg (NCT00859898) in combination with metformin extended-release (XR) formulation.

In 1 study, 638 patients randomized to 1 of 3 treatment arms following a 1-week lead-in period received: FARXIGA 10 mg plus metformin XR (up to 2000 mg per day), FARXIGA 10 mg plus placebo, or metformin XR (up to 2000 mg per day) plus placebo. Metformin XR dose was up-titrated weekly in 500 mg increments, as tolerated, with a median dose achieved of 2000 mg.

The combination treatment of FARXIGA 10 mg plus metformin XR provided statistically significant improvements in HbA1c and FPG compared with either of the monotherapy treatments and statistically significant reduction in body weight compared with metformin XR alone (see Table 8 and Figure 2). FARXIGA 10 mg as monotherapy also provided statistically significant improvements in FPG and statistically significant reduction in body weight compared with metformin alone and was noninferior to metformin XR monotherapy in lowering HbA1c.

Table 8: Results at Week 24 (LOCF*) in an Active-Controlled Study of FARXIGA Initial Combination Therapy with Metformin XR

Efficacy Parameter	FARXIGA 10 mg + Metformin XR N=211 [†]	FARXIGA 10 mg N=219 [†]	Metformin XR N=208 [†]
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	9.1	9.0	9.0
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-2.0	-1.5	-1.4
Difference from FARXIGA (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-0.5 [§] (-0.7, -0.3)		

Difference from metformin XR (adjusted mean [‡]) (95% CI)	−0.5 [§] (−0.8, −0.3)	0.0 [¶] (−0.2, 0.2)	
Percent of patients achieving HbA1c <7% adjusted for baseline	46.6% [#]	31.7%	35.2%
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	189.6	197.5	189.9
Change from baseline (adjusted mean [‡])	−60.4	−46.4	−34.8
Difference from FARXIGA (adjusted mean [‡]) (95% CI)	−13.9 [§] (−20.9, −7.0)		
Difference from metformin XR (adjusted mean [‡]) (95% CI)	−25.5 [§] (−32.6, −18.5)	−11.6 [#] (−18.6, −4.6)	
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	88.6	88.5	87.2
Change from baseline (adjusted mean [‡])	−3.3	−2.7	−1.4
Difference from metformin XR (adjusted mean [‡]) (95% CI)	−2.0 [§] (−2.6, −1.3)	−1.4 [§] (−2.0, −0.7)	

* LOCF: last observation (prior to rescue for rescued patients) carried forward.

† All randomized patients who took at least one dose of double-blind study medication during the short-term double-blind period.

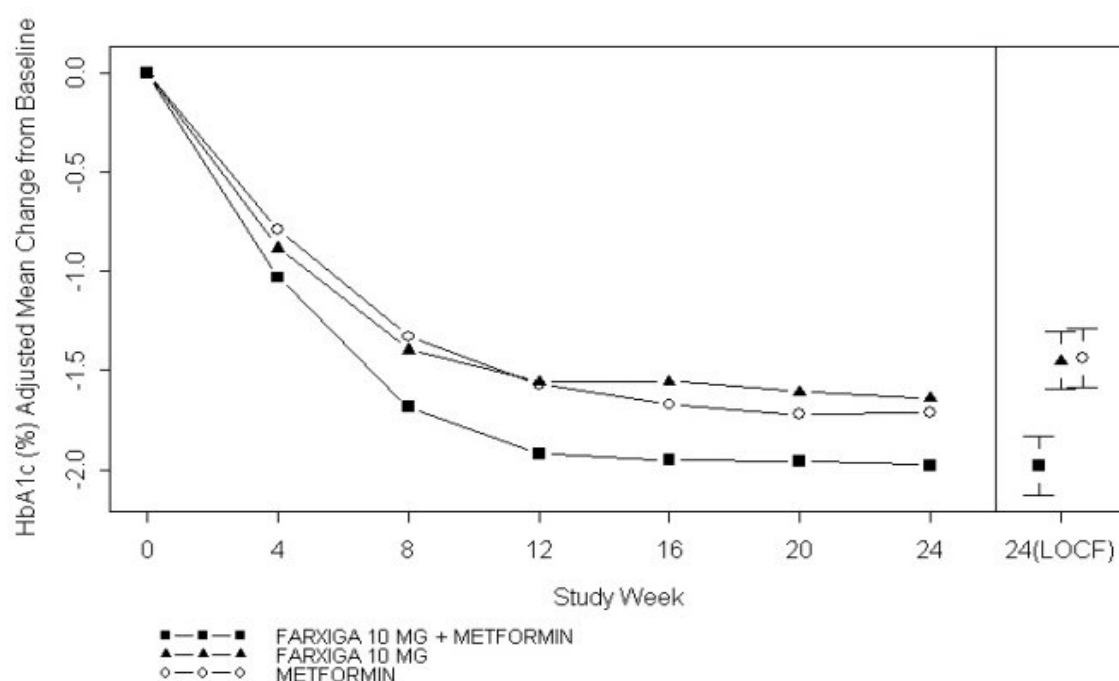
‡ Least squares mean adjusted for baseline value.

§ p-value <0.0001.

¶ Noninferior versus metformin XR.

p-value <0.05.

Figure 2: Adjusted Mean Change from Baseline Over Time in HbA1c (%) in a 24-Week Active-Controlled Study of FARXIGA Initial Combination Therapy with Metformin XR



Left side graph: Values for adjusted mean change from baseline based on a longitudinal repeated measures model, including randomized subjects who completed the study with both baseline and Week 24 HbA1c values without rescue. Right side graph for Week 24 (LOCF): Values for adjusted mean change from baseline and 95% CIs based on an ANCOVA model, including randomized subjects with a baseline and at least one post baseline HbA1c before rescue.

In a second study, 603 patients were randomized to 1 of 3 treatment arms following a 1-week lead-in period: FARXIGA 5 mg plus metformin XR (up to 2000 mg per day), FARXIGA 5 mg plus placebo, or metformin XR (up to 2000 mg per day) plus placebo. Metformin XR dose was up-titrated weekly in 500 mg increments, as tolerated, with a median dose achieved of 2000 mg.

The combination treatment of FARXIGA 5 mg plus metformin XR provided statistically significant improvements in HbA1c and FPG compared with either of the monotherapy treatments and statistically significant reduction in body weight compared with metformin XR alone (see Table 9).

Table 9: Results at Week 24 (LOCF*) in an Active-Controlled Study of FARXIGA Initial Combination Therapy with Metformin XR

Efficacy Parameter	FARXIGA 5 mg + Metformin XR N=194 [†]	FARXIGA 5 mg N=203 [†]	Metformin XR N=201 [†]
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	9.2	9.1	9.1
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-2.1	-1.2	-1.4
Difference from FARXIGA (adjusted mean [‡])	-0.9 [§]		

Table 9: Results at Week 24 (LOCF*) in an Active-Controlled Study of FARXIGA Initial Combination Therapy with Metformin XR

Efficacy Parameter	FARXIGA 5 mg + Metformin XR N=194[†]	FARXIGA 5 mg N=203[†]	Metformin XR N=201[†]
(95% CI)	(-1.1, -0.6)		
Difference from metformin XR (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-0.7 [§] (-0.9, -0.5)		
Percent of patients achieving HbA1c <7% adjusted for baseline	52.4% [¶]	22.5%	34.6%
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	193.4	190.8	196.7
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-61.0	-42.0	-33.6
Difference from FARXIGA (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-19.1 [§] (-26.7, -11.4)		
Difference from metformin XR (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-27.5 [§] (-35.1, -19.8)		
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	84.2	86.2	85.8
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-2.7	-2.6	-1.3
Difference from metformin XR (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-1.4 [§] (-2.0, -0.7)		

* LOCF: last observation (prior to rescue for rescued patients) carried forward.

† All randomized patients who took at least one dose of double-blind study medication during the short-term double-blind period.

‡ Least squares mean adjusted for baseline value.

§ p-value <0.0001.

¶ p-value <0.05.

Add-On to Metformin

A total of 546 patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control (HbA1c $\geq 7\%$ and $\leq 10\%$) participated in a 24-week, placebo-controlled study to evaluate FARXIGA in combination with metformin (NCT00528879). Patients on metformin at a dose of at least 1500 mg per day were randomized after completing a 2-week, single-blind, placebo lead-in period. Following the lead-in period, eligible patients were randomized to FARXIGA 5 mg, FARXIGA 10 mg, or placebo in addition to their current dose of metformin.

As add-on treatment to metformin, FARXIGA 10 mg provided statistically significant improvements in HbA1c and FPG, and statistically significant reduction in body weight compared with placebo at Week 24 (see Table 10 and Figure 3). Statistically significant ($p < 0.05$ for both doses) mean changes from baseline in systolic blood pressure relative to placebo plus metformin were -4.5 mmHg and -5.3 mmHg with FARXIGA 5 mg and 10 mg plus metformin, respectively.

Table 10: Results of a 24-Week (LOCF*) Placebo-Controlled Study of FARXIGA in Add-On Combination with Metformin

Efficacy Parameter	FARXIGA 10 mg + Metformin N=135[†]	FARXIGA 5 mg + Metformin N=137[†]	Placebo + Metformin N=137[†]
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	7.9	8.2	8.1
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-0.8	-0.7	-0.3
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-0.5 [§] (-0.7, -0.3)	-0.4 [§] (-0.6, -0.2)	
Percent of patients achieving HbA1c <7% adjusted for baseline	40.6% [¶]	37.5% [¶]	25.9%
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	156.0	169.2	165.6
Change from baseline at Week 24 (adjusted mean [‡])	-23.5	-21.5	-6.0
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-17.5 [§] (-25.0, -10.0)	-15.5 [§] (-22.9, -8.1)	
Change from baseline at Week 1 (adjusted mean [‡])	-16.5 [§] (N=115)	-12.0 [§] (N=121)	1.2 (N=126)
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	86.3	84.7	87.7
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-2.9	-3.0	-0.9
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-2.0 [§] (-2.6, -1.3)	-2.2 [§] (-2.8, -1.5)	

* LOCF: last observation (prior to rescue for rescued patients) carried forward.

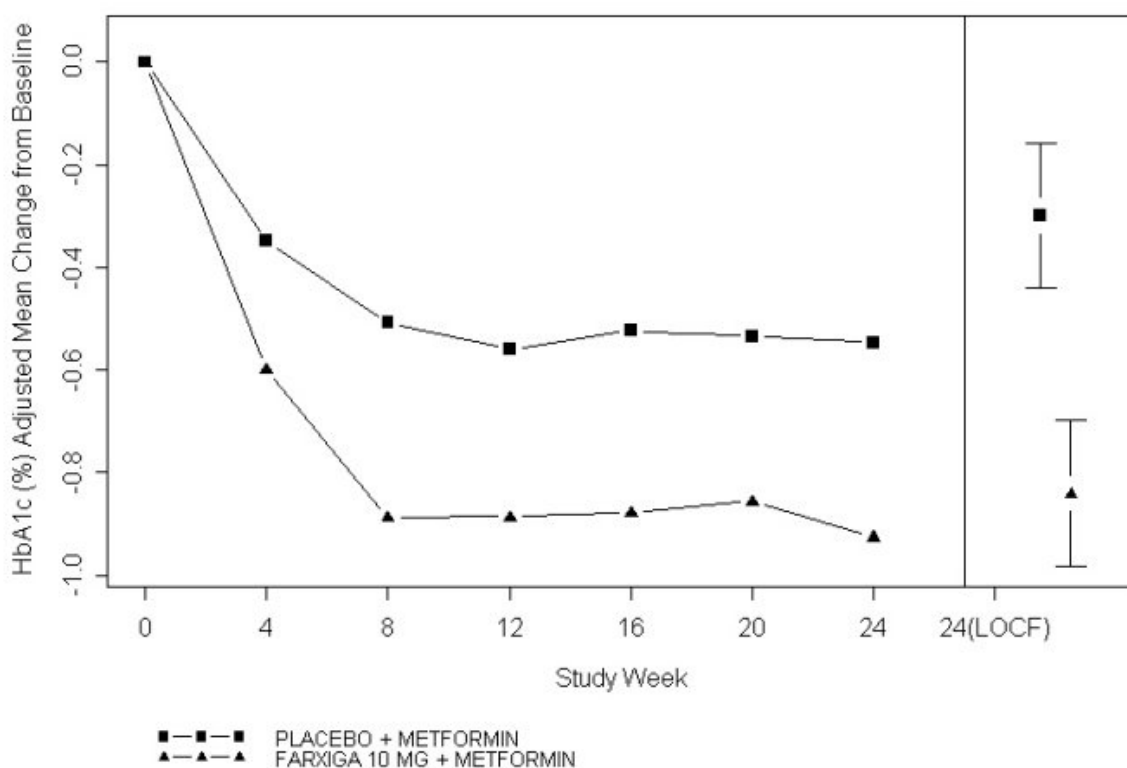
† All randomized patients who took at least one dose of double-blind study medication during the short-term double-blind period.

‡ Least squares mean adjusted for baseline value.

§ p-value <0.0001 versus placebo + metformin.

¶ p-value <0.05 versus placebo + metformin.

Figure 3: Adjusted Mean Change from Baseline Over Time in HbA1c (%) in a 24-Week Placebo-Controlled Study of FARXIGA in Combination with Metformin



Left side graph: Values for adjusted mean change from baseline based on a longitudinal repeated measures model, including randomized subjects who completed Short-Term Period with both baseline and Week 24 HbA1c values without rescue. Right side graph for Week 24 (LOCF): Values for adjusted mean change from baseline and 95% CIs based on an ANCOVA model, including randomized subjects with a baseline and at least one post baseline HbA1c before rescue.

Active Glipizide-Controlled Study Add-On to Metformin

A total of 816 patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control (HbA1c >6.5% and ≤10%) were randomized in a 52-week, glipizide-controlled, noninferiority study to evaluate FARXIGA as add-on therapy to metformin (NCT00660907). Patients on metformin at a dose of at least 1500 mg per day were randomized following a 2-week placebo lead-in period to glipizide or dapagliflozin (5 mg or 2.5 mg, respectively) and were up-titrated over 18 weeks to optimal glycemic effect (FPG <110 mg/dL, <6.1 mmol/L) or to the highest dose level (up to glipizide 20 mg and FARXIGA 10 mg) as tolerated by patients. Thereafter, doses were kept constant, except for down-titration to prevent hypoglycemia.

At the end of the titration period, 87% of patients treated with FARXIGA had been titrated to the maximum study dose (10 mg) versus 73% treated with glipizide (20 mg). FARXIGA led to a similar mean reduction in HbA1c from baseline at Week 52 (LOCF), compared with glipizide, thus demonstrating noninferiority (see Table 11). FARXIGA treatment led to a statistically significant mean reduction in body weight from baseline at Week 52 (LOCF) compared with a mean increase in body weight in the glipizide group. Statistically significant ($p < 0.0001$) mean change from baseline in systolic blood pressure relative to glipizide plus metformin was -5.0 mmHg with FARXIGA plus metformin.

Table 11: Results at Week 52 (LOCF*) in an Active-Controlled Study Comparing FARXIGA to Glipizide as Add-On to Metformin

Efficacy Parameter	FARXIGA + Metformin N=400[†]	Glipizide + Metformin N=401[†]
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	7.7	7.7
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-0.5	-0.5
Difference from glipizide + metformin (adjusted mean [‡]) (95% CI)	0.0 [§] (-0.1, 0.1)	
Body Weight (kg)		
Baseline (mean)	88.4	87.6
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-3.2	1.4
Difference from glipizide + metformin (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-4.7 [¶] (-5.1, -4.2)	

* LOCF: last observation carried forward.

[†] Randomized and treated patients with baseline and at least 1 postbaseline efficacy measurement.

[‡] Least squares mean adjusted for baseline value.

[§] Noninferior to glipizide + metformin.

[¶] p-value <0.0001.

Add-On Combination Therapy with Other Antidiabetic Agents

Add-On Combination Therapy with a Sulfonylurea

A total of 597 patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control (HbA1c $\geq 7\%$ and $\leq 10\%$) were randomized in this 24-week, placebo-controlled study to evaluate FARXIGA in combination with glimepiride (a sulfonylurea) (NCT00680745).

Patients on at least half the maximum recommended dose of glimepiride as monotherapy (4 mg) for at least 8 weeks lead-in were randomized to FARXIGA 5 mg, FARXIGA 10 mg, or placebo in addition to glimepiride 4 mg per day. Down-titration of glimepiride to 2 mg or 0 mg was allowed for hypoglycemia during the treatment period; no up-titration of glimepiride was allowed.

In combination with glimepiride, FARXIGA 10 mg provided statistically significant improvement in HbA1c, FPG, and 2-hour PPG, and statistically significant reduction in body weight compared with placebo plus glimepiride at Week 24 (see Table 12). Statistically significant ($p < 0.05$ for both doses) mean changes from baseline in systolic blood pressure relative to placebo plus glimepiride were -2.8 mmHg and -3.8 mmHg with FARXIGA 5 mg and 10 mg plus glimepiride, respectively.

Add-on Combination Therapy with Metformin and a Sulfonylurea

A total of 218 patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control (HbA1c $\geq 7\%$ and $\leq 10.5\%$) participated in a 24-week, placebo-controlled study to evaluate FARXIGA in combination with metformin and a sulfonylurea (NCT01392677). Patients on a stable dose of metformin (immediate- or extended-release formulations) ≥ 1500 mg/day plus maximum tolerated dose, which must be at least half the maximum dose, of a sulfonylurea for at least 8 weeks prior to enrollment were randomized after an 8-week placebo lead-in period to FARXIGA 10 mg or placebo. Dose-titration of FARXIGA or metformin

was not permitted during the 24-week treatment period. Down-titration of the sulfonylurea was permitted to prevent hypoglycemia, but no up-titration was permitted. As add-on treatment to combined metformin and a sulfonylurea, treatment with FARXIGA 10 mg provided statistically significant improvements in HbA1c and FPG and statistically significant reduction in body weight compared with placebo at Week 24 (Table 12). A statistically significant ($p < 0.05$) mean change from baseline in systolic blood pressure relative to placebo in combination with metformin and a sulfonylurea was -3.8 mmHg with FARXIGA 10 mg in combination with metformin and a sulfonylurea at Week 8.

Add-On Combination Therapy with a Thiazolidinedione

A total of 420 patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control ($\text{HbA1c} \geq 7\%$ and $\leq 10.5\%$) participated in a 24-week, placebo-controlled study to evaluate FARXIGA in combination with pioglitazone (a thiazolidinedione [TZD]) alone (NCT00683878). Patients on a stable dose of pioglitazone of 45 mg per day (or 30 mg per day, if 45 mg per day was not tolerated) for 12 weeks were randomized after a 2-week lead-in period to 5 or 10 mg of FARXIGA or placebo in addition to their current dose of pioglitazone. Dose titration of FARXIGA or pioglitazone was not permitted during the study.

In combination with pioglitazone, treatment with FARXIGA 10 mg provided statistically significant improvements in HbA1c, 2-hour PPG, FPG, the proportion of patients achieving $\text{HbA1c} < 7\%$, and a statistically significant reduction in body weight compared with the placebo plus pioglitazone treatment groups (see Table 12) at Week 24. A statistically significant ($p < 0.05$) mean change from baseline in systolic blood pressure relative to placebo in combination with pioglitazone was -4.5 mmHg with FARXIGA 10 mg in combination with pioglitazone.

Add-On Combination Therapy with a DPP4 Inhibitor

A total of 452 patients with type 2 diabetes mellitus who were drug naive, or who were treated at entry with metformin or a DPP4 inhibitor alone or in combination, and had inadequate glycemic control ($\text{HbA1c} \geq 7.0\%$ and $\leq 10.0\%$ at randomization), participated in a 24-week, placebo-controlled study to evaluate FARXIGA in combination with sitagliptin (a DPP4 inhibitor) with or without metformin (NCT00984867).

Eligible patients were stratified based on the presence or absence of background metformin (≥ 1500 mg per day), and within each stratum were randomized to either FARXIGA 10 mg plus sitagliptin 100 mg once daily, or placebo plus sitagliptin 100 mg once daily. Endpoints were tested for FARXIGA 10 mg versus placebo for the total study group (sitagliptin with and without metformin) and for each stratum (sitagliptin alone or sitagliptin with metformin). Thirty-seven percent (37%) of patients were drug naive, 32% were on metformin alone, 13% were on a DPP4 inhibitor alone, and 18% were on a DPP4 inhibitor plus metformin. Dose titration of FARXIGA, sitagliptin, or metformin was not permitted during the study.

In combination with sitagliptin (with or without metformin), FARXIGA 10 mg provided statistically significant improvements in HbA1c, FPG, and a statistically significant reduction in body weight compared with the placebo plus sitagliptin (with or without metformin) group at Week 24 (see Table 12). These improvements were also seen in the stratum of patients who received FARXIGA 10 mg plus sitagliptin alone (placebo-corrected mean change for HbA1c -0.56%; $n=110$) compared with placebo plus sitagliptin alone ($n=111$), and the stratum of patients who received FARXIGA 10 mg plus sitagliptin and

metformin (placebo-corrected mean change for HbA1c -0.40; n=113) compared with placebo plus sitagliptin with metformin (n=113).

Add-On Combination Therapy with Insulin

A total of 808 patients with type 2 diabetes mellitus who had inadequate glycemic control (HbA1c $\geq 7.5\%$ and $\leq 10.5\%$) were randomized in a 24-week, placebo-controlled study to evaluate FARXIGA as add-on therapy to insulin (NCT00673231). Patients on a stable insulin regimen, with a mean dose of at least 30 IU of injectable insulin per day, for a period of at least 8 weeks prior to enrollment and on a maximum of 2 oral antidiabetic medications (OADs), including metformin, were randomized after completing a 2-week enrollment period to receive either FARXIGA 5 mg, FARXIGA 10 mg, or placebo in addition to their current dose of insulin and other OADs, if applicable. Patients were stratified according to the presence or absence of background OADs. Up- or down-titration of insulin was only permitted during the treatment phase in patients who failed to meet specific glycemic goals. Dose modifications of blinded study medication or OAD(s) were not allowed during the treatment phase, with the exception of decreasing OAD(s) where there were concerns over hypoglycemia after cessation of insulin therapy.

In this study, 50% of patients were on insulin monotherapy at baseline, while 50% were on 1 or 2 OADs in addition to insulin. At Week 24, FARXIGA 10 mg dose provided statistically significant improvement in HbA1c and reduction in mean insulin dose, and a statistically significant reduction in body weight compared with placebo in combination with insulin, with or without up to 2 OADs (see Table 12); the effect of FARXIGA on HbA1c was similar in patients treated with insulin alone and patients treated with insulin plus OAD. Statistically significant ($p < 0.05$) mean change from baseline in systolic blood pressure relative to placebo in combination with insulin was -3.0 mmHg with FARXIGA 10 mg in combination with insulin.

At Week 24, FARXIGA 5 mg (-5.7 IU, difference from placebo) and 10 mg (-6.2 IU, difference from placebo) once daily resulted in a statistically significant reduction in mean daily insulin dose ($p < 0.0001$ for both doses) compared to placebo in combination with insulin, and a statistically significantly higher proportion of patients on FARXIGA 10 mg (19.6%) reduced their insulin dose by at least 10% compared to placebo (11.0%).

Table 12: Results of 24-Week (LOCF*) Placebo-Controlled Studies of FARXIGA in Combination with Antidiabetic Agents

Efficacy Parameter	FARXIGA 10 mg	FARXIGA 5 mg	Placebo
In Combination with Sulfonylurea (Glimepiride)			
Intent-to-Treat Population	N=151[†]	N=142[†]	N=145[†]
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	8.1	8.1	8.2
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-0.8	-0.6	-0.1
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-0.7 [§] (-0.9, -0.5)	-0.5 [§] (-0.7, -0.3)	
Percent of patients achieving HbA1c <7% adjusted for baseline	31.7% [§]	30.3% [§]	13.0%
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	172.4	174.5	172.7

Table 12: Results of 24-Week (LOCF*) Placebo-Controlled Studies of FARXIGA in Combination with Antidiabetic Agents

Efficacy Parameter	FARXIGA 10 mg	FARXIGA 5 mg	Placebo
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-28.5	-21.2	-2.0
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-26.5 [§] (-33.5, -19.5)	-19.3 [§] (-26.3, -12.2)	
2-hour PPG[†] (mg/dL)			
Baseline (mean)	329.6	322.8	324.1
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-60.6	-54.5	-11.5
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-49.1 [§] (-64.1, -34.1)	-43.0 [§] (-58.4, -27.5)	
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	80.6	81.0	80.9
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-2.3	-1.6	-0.7
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-1.5 [§] (-2.2, -0.9)	-0.8 [§] (-1.5, -0.2)	
In Combination with Metformin and a Sulfonylurea			
Intent-to-Treat Population	N=108[†]	-	N=108[†]
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	8.08	-	8.24
Change from baseline (adjusted mean ^{‡#})	-0.86	-	-0.17
Difference from placebo (adjusted mean ^{‡#}) (95% CI)	-0.69 [§] (-0.89, -0.49)	-	
Percent of patients achieving HbA1c <7% adjusted for baseline	31.8% [§]	-	11.1%
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	167.4	-	180.3
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-34.2	-	-0.8
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-33.5 [§] (-43.1, -23.8)	-	
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	88.57	-	90.07
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-2.65	-	-0.58
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-2.07 [§] (-2.79, -1.35)	-	
In Combination with Thiazolidinedione (Pioglitazone)			
Intent-to-Treat Population	N=140^b	N=141^b	N=139^b
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	8.4	8.4	8.3
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-1.0	-0.8	-0.4
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-0.6 [§] (-0.8, -0.3)	-0.4 [§] (-0.6, -0.2)	
Percent of patients achieving HbA1c <7% adjusted for baseline	38.8% ^B	32.5% ^B	22.4%
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	164.9	168.3	160.7
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-29.6	-24.9	-5.5

Table 12: Results of 24-Week (LOCF*) Placebo-Controlled Studies of FARXIGA in Combination with Antidiabetic Agents

Efficacy Parameter	FARXIGA 10 mg	FARXIGA 5 mg	Placebo
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-24.1 [§] (-32.2, -16.1)	-19.5 [§] (-27.5, -11.4)	
2-hour PPG[¶] (mg/dL)			
Baseline (mean)	308.0	284.8	293.6
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-67.5	-65.1	-14.1
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-53.3 [§] (-71.1, -35.6)	-51.0 [§] (-68.7, -33.2)	
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	84.8	87.8	86.4
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-0.1	0.1	1.6
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-1.8 [§] (-2.6, -1.0)	-1.6 [§] (-2.3, -0.8)	
In Combination with DPP4 Inhibitor (Sitagliptin) with or without Metformin			
Intent-to-Treat Population	N=223[†]	–	N=224[†]
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	7.90	–	7.97
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-0.45	–	0.04
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-0.48 [§] (-0.62, -0.34)	–	
Patients with HbA1c decrease ≥0.7% (adjusted percent)	35.4%	–	16.6%
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	161.7	–	163.1
Change from baseline at Week 24 (adjusted mean [‡])	-24.1	–	3.8
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-27.9 [§] (-34.5, -21.4)	–	
Body Weight (kg)			
Baseline (mean)	91.02	–	89.23
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-2.14	–	-0.26
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-1.89 [§] (-2.37, -1.40)	–	
In Combination with Insulin with or without up to 2 Oral Antidiabetic Therapies			
Intent-to-Treat Population	N=194[†]	N=211[†]	N=193[†]
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	8.6	8.6	8.5
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-0.9	-0.8	-0.3
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-0.6 [§] (-0.7, -0.5)	-0.5 [§] (-0.7, -0.4)	
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	173.7	NT [‡]	170.0
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-21.7	NT [‡]	3.3
Difference from placebo (adjusted mean [‡]) (95% CI)	-25.0 [§] (-34.3, -15.8)	NT [‡]	
Body Weight (kg)			

Table 12: Results of 24-Week (LOCF*) Placebo-Controlled Studies of FARXIGA in Combination with Antidiabetic Agents

Efficacy Parameter	FARXIGA 10 mg	FARXIGA 5 mg	Placebo
Baseline (mean)	94.6	93.2	94.2
Change from baseline (adjusted mean†)	-1.7	-1.0	0.0
Difference from placebo (adjusted mean‡) (95% CI)	-1.7§ (-2.2, -1.2)	-1.0§ (-1.5, -0.5)	

* LOCF: last observation (prior to rescue for rescued patients) carried forward.

† Randomized and treated patients with baseline and at least 1 post baseline efficacy measurement.

‡ Least squares mean adjusted for baseline value based on an ANCOVA model.

§ p-value <0.0001 versus placebo.

¶ 2-hour PPG level as a response to a 75-gram oral glucose tolerance test (OGTT).

Least squares mean adjusted for baseline value based on a longitudinal repeated measures model.

Ⓟ All randomized patients who took at least one dose of double-blind study medication during the short-term, double-blind period.

β p-value <0.05 versus placebo.

à NT: Not formally tested because of failing to achieve a statistically significant difference in an endpoint that was earlier in the testing sequence.

Combination Therapy with Exenatide-Extended Release as Add-On to Metformin

A total of 694 adult patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control (HbA1c ≥ 8.0 and $\leq 12.0\%$) on metformin, were evaluated in a 28-week double-blind, active-controlled study to compare FARXIGA in combination with exenatide extended-release (a GLP-1 receptor agonist) to FARXIGA alone and exenatide extended-release alone, as add-on to metformin (NCT02229396). Patients on metformin at a dose of at least 1,500 mg per day were randomized following a 1-week placebo lead-in period to receive either FARXIGA 10 mg once daily (QD) in combination with exenatide extended-release 2 mg once weekly (QW), FARXIGA 10 mg QD, or exenatide extended-release 2 mg QW.

At Week 28, FARXIGA in combination with exenatide extended-release provided statistically significantly greater reductions in HbA1c (-1.77%) compared to FARXIGA alone (-1.32%, $p=0.001$) and exenatide extended-release alone (-1.42%, $p=0.012$). FARXIGA in combination with exenatide extended-release provided statistically significantly greater reductions in FPG (-57.35 mg/dL) compared to FARXIGA alone (-44.72 mg/dL, $p=0.006$) and exenatide extended-release alone (-40.53, $p<0.001$).

Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment

FARXIGA was assessed in two placebo-controlled studies of patients with type 2 diabetes mellitus and moderate renal impairment.

Patients with type 2 diabetes mellitus and an eGFR between 45 to less than 60 mL/min/1.73 m² inadequately controlled on current diabetes therapy participated in a 24-week, double-blind, placebo-controlled clinical study (NCT02413398). Patients were randomized to either FARXIGA 10 mg or placebo, administered orally once daily. At Week 24, FARXIGA provided statistically significant reductions in HbA1c compared with placebo (Table 13).

Table 13: Results at Week 24 of Placebo-Controlled Study for FARXIGA in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Renal Impairment (eGFR 45 to less than 60 mL/min/1.73 m²)

	FARXIGA 10 mg	Placebo
Number of patients:	N=160	N=161
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	8.3	8.0
Change from baseline (adjusted mean*)	-0.4	-0.1
Difference from placebo (adjusted mean*) (95% CI)	-0.3 [†] (-0.5, - 0.1)	

* Least squares mean adjusted for baseline value; at Week 24, HbA1c was missing for 5.6% and 6.8% of individuals treated with FARXIGA and placebo, respectively. Retrieved dropouts, i.e. observed HbA1c at Week 24 from subjects who discontinued treatment, were used to impute missing values in HbA1c.

[†] p-value =0.008 versus placebo.

14.2 Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE, NCT01730534) was an international, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study conducted to determine the effect of FARXIGA relative to placebo on cardiovascular (CV) outcomes when added to current background therapy. All patients had type 2 diabetes mellitus and either established CV disease or two or more additional CV risk factors (age ≥ 55 years in men or ≥ 60 years in women and one or more of dyslipidemia, hypertension, or current tobacco use). Concomitant antidiabetic and atherosclerotic therapies could be adjusted, at the discretion of investigators, to ensure participants were treated according to the standard care for these diseases.

Of 17160 randomized patients, 6974 (40.6%) had established CV disease and 10186 (59.4%) did not have established CV disease. A total of 8582 patients were randomized to FARXIGA 10 mg, 8578 to placebo, and patients were followed for a median of 4.2 years.

Approximately 80% of the trial population was White, 4% Black or African-American, and 13% Asian. The mean age was 64 years, and approximately 63% were male.

Mean duration of diabetes was 11.9 years and 22.4% of patients had diabetes for less than 5 years. Mean eGFR was 85.2 mL/min/1.73 m². At baseline, 23.5% of patients had microalbuminuria (UACR ≥ 30 to ≤ 300 mg/g) and 6.8% had macroalbuminuria (UACR > 300 mg/g). Mean HbA1c was 8.3% and mean BMI was 32.1 kg/m². At baseline, 10% of patients had a history of heart failure.

Most patients (98.1%) used one or more antihyperglycemic medications at baseline. 82.0% of the patients were being treated with metformin, 40.9% with insulin, 42.7% with a sulfonylurea, 16.8% with a DPP4 inhibitor, and 4.4% with a GLP-1 receptor agonist.

Approximately 81.3% of patients were treated with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, 75.0% with statins, 61.1% with antiplatelet therapy, 55.5% with acetylsalicylic acid, 52.6% with beta-blockers, 34.9% with calcium channel blockers, 22.0% with thiazide diuretics, and 10.5% with loop diuretics.

A Cox proportional hazards model was used to test for non-inferiority against the pre-specified risk margin of 1.3 for the hazard ratio (HR) of the composite of CV death, myocardial infarction (MI), or

ischemic stroke (MACE) and if non-inferiority was demonstrated, to test for superiority on the two primary endpoints: 1) the composite of hospitalization for heart failure or CV death, and 2) MACE.

The incidence rate of MACE was similar in both treatment arms: 2.30 MACE events per 100 patient-years on dapagliflozin vs 2.46 MACE events per 100 patient-years on placebo. The estimated hazard ratio of MACE associated with dapagliflozin relative to placebo was 0.93 with a 95% CI of (0.84, 1.03). The upper bound of this confidence interval, 1.03, excluded the pre-specified non-inferiority margin of 1.3.

FARXIGA was superior to placebo in reducing the incidence of the primary composite endpoint of hospitalization for heart failure or CV death (HR 0.83 [95% CI 0.73, 0.95]).

The treatment effect was due to a significant reduction in the risk of hospitalization for heart failure in subjects randomized to FARXIGA (HR 0.73 [95% CI 0.61, 0.88]), with no change in the risk of CV death (Table 14 and Figures 4 and 5).

Table 14: Treatment Effects for the Primary Endpoints* and their Components* in the DECLARE Study

	Patients with events n (%)		
Efficacy Variable (time to first occurrence)	FARXIGA 10 mg N=8582	Placebo N=8578	Hazard ratio (95% CI)
Primary Endpoints			
Composite of Hospitalization for Heart Failure, CV Death[†]	417 (4.9)	496 (5.8)	0.83 (0.73, 0.95)
Composite Endpoint of CV Death, MI, Ischemic Stroke	756 (8.8)	803 (9.4)	0.93 (0.84, 1.03)
Components of the composite endpoints[‡]			
Hospitalization for Heart Failure	212 (2.5)	286 (3.3)	0.73 (0.61, 0.88)
CV Death	245 (2.9)	249 (2.9)	0.98 (0.82, 1.17)
Myocardial Infarction	393 (4.6)	441 (5.1)	0.89 (0.77, 1.01)
Ischemic Stroke	235 (2.7)	231 (2.7)	1.01 (0.84, 1.21)

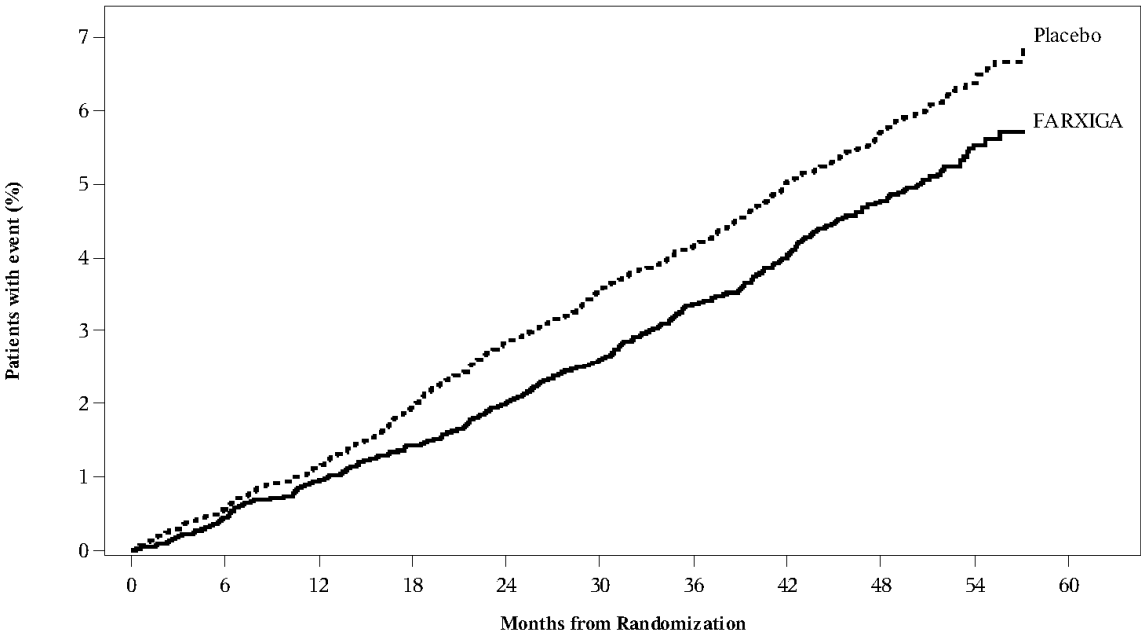
N=Number of patients, CI=Confidence interval, CV=Cardiovascular, MI=Myocardial infarction.

* Full analysis set.

[†] p-value =0.005 versus placebo.

[‡] total number of events presented for each component of the composite endpoints

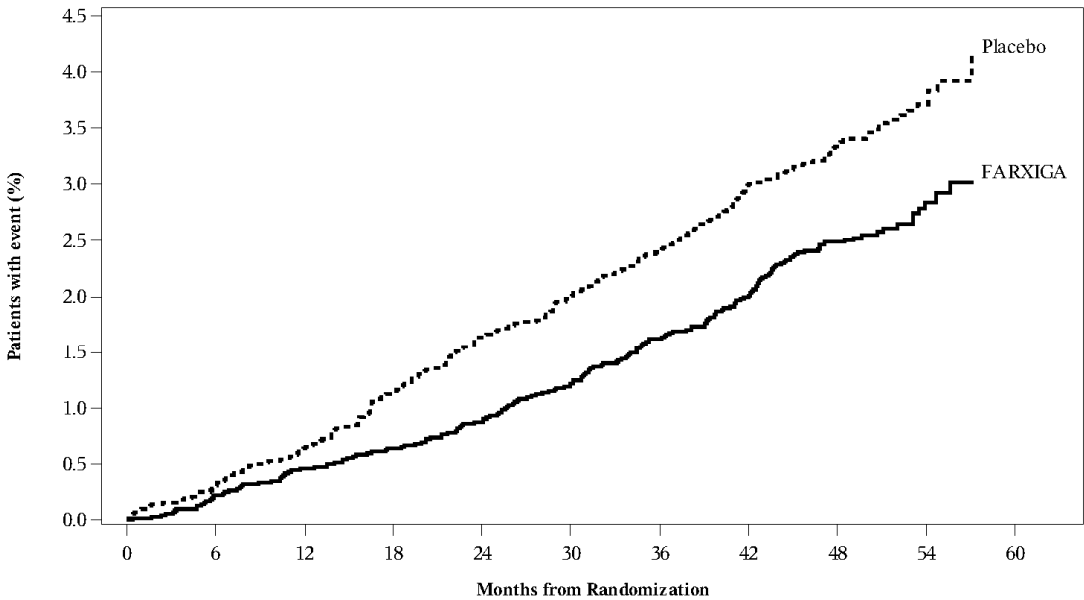
Figure 4: Time to First Occurrence of Hospitalization for Heart Failure or CV Death in the DECLARE Study



Patients at risk

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

Figure 5: Time to First Occurrence of Hospitalization for Heart Failure in the DECLARE Study



Patients at risk

FARXIGA:	8582	8509	8403	8315	8218	8101	7965	7489	5439	1626
Placebo:	8578	8482	8380	8256	8121	7998	7874	7360	5358	1572

14.3 Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (DAPA-HF, NCT03036124) was an international, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with heart failure (New York Heart Association [NYHA] functional class II-IV) with reduced ejection fraction (left ventricular ejection fraction [LVEF] 40% or less) to determine whether FARXIGA reduces the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure.

Of 4744 patients, 2373 were randomized to FARXIGA 10 mg and 2371 to placebo and were followed for a median of 18 months. The mean age of the study population was 66 years, 77% were male and 70% were White, 5% Black or African-American, and 24% Asian.

At baseline, 68% patients were classified as NYHA class II, 32% class III, and 1% class IV; median LVEF was 32%. History of type 2 diabetes mellitus was present in 42%, and an additional 3% had type 2 diabetes mellitus based on a HbA1c $\geq 6.5\%$ at both enrollment and randomization.

At baseline, 94% of patients were treated with ACEi, ARB or angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI, including sacubitril/valsartan 11%), 96% with beta-blocker, 71% with mineralocorticoid receptor antagonist (MRA), 93% with diuretic, and 26% had an implantable device.

FARXIGA reduced the incidence of the primary composite endpoint of CV death, hospitalization for heart failure or urgent heart failure visit (HR 0.74 [95% CI 0.65, 0.85]; $p < 0.0001$). All three components of the primary composite endpoint individually contributed to the treatment effect. The FARXIGA and placebo event curves separated early and continued to diverge over the study period (Table 15, Figures 6A, 6B and 6C).

Table 15: Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint*, its Components* and All-Cause Mortality in the DAPA-HF Study

	Patients with events (event rate)			
Efficacy Variable (time to first occurrence)	FARXIGA 10 mg N=2373	Placebo N=2371	Hazard ratio (95% CI)	p-value [†]
Composite of Hospitalization for Heart Failure, CV Death or Urgent Heart Failure Visit	386 (11.6)	502 (15.6)	0.74 (0.65, 0.85)	<0.0001
Composite of CV Death or Hospitalization for Heart Failure	382 (11.4)	495 (15.3)	0.75 (0.65, 0.85)	<0.0001
Components of the composite endpoints				
CV Death	227 (6.5)	273 (7.9)	0.82 (0.69, 0.98)	
Hospitalization for Heart Failure or Urgent Heart Failure Visit	237 (7.1)	326 (10.1)	0.70 (0.59, 0.83)	
Hospitalization for Heart Failure	231 (6.9)	318 (9.8)	0.70 (0.59, 0.83)	
Urgent Heart Failure Visit	10 (0.3)	23 (0.7)	0.43 (0.20, 0.90)	

Table 15: Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint*, its Components* and All-Cause Mortality in the DAPA-HF Study

	Patients with events (event rate)			
Efficacy Variable (time to first occurrence)	FARXIGA 10 mg N=2373	Placebo N=2371	Hazard ratio (95% CI)	p-value[†]
All-Cause Mortality	276 (7.9)	329 (9.5)	0.83 (0.71, 0.97)	

N=Number of patients, CI=Confidence interval, CV=Cardiovascular.

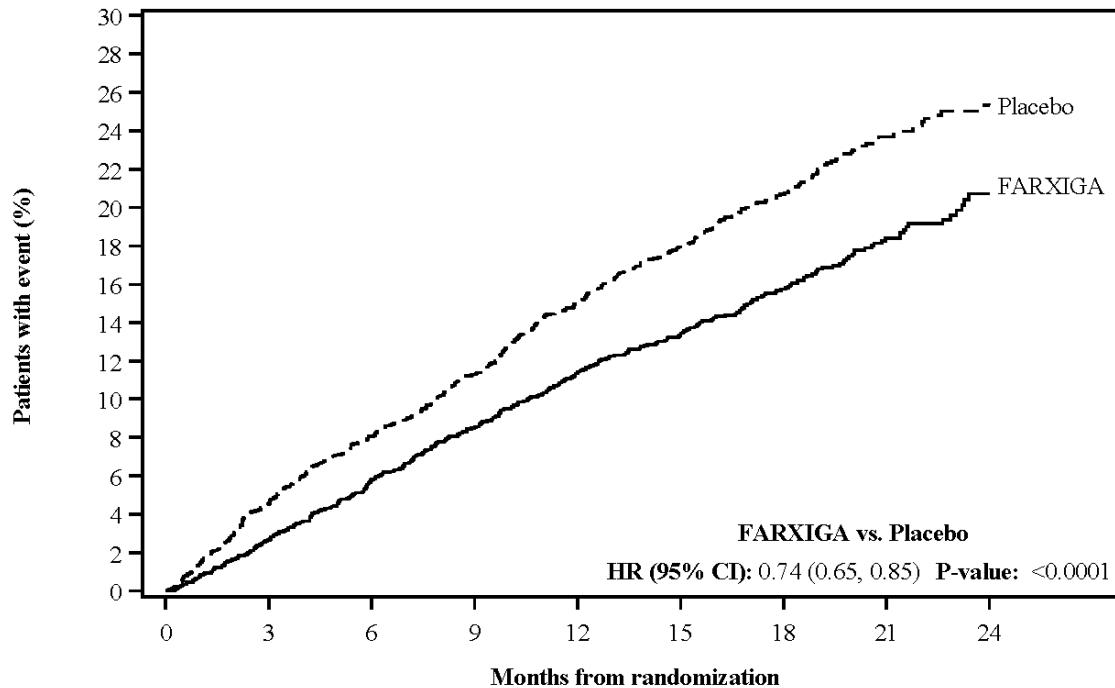
* Full analysis set.

† Two-sided p-values.

NOTE: Time to first event was analyzed in a Cox proportional hazards model. The number of first events for the single components are the actual number of first events for each component and does not add up to the number of events in the composite endpoint. Event rates are presented as the number of subjects with event per 100 patient years of follow-up.

Figure 6: Kaplan-Meier Curves for the Primary Composite Endpoint (A), Cardiovascular Death (B), and Heart Failure Hospitalization (C) (DAPA-HF Study)

Figure 6A: Time to the First Occurrence of the Composite of Cardiovascular Death, Hospitalization for Heart Failure or Urgent Heart Failure Visit



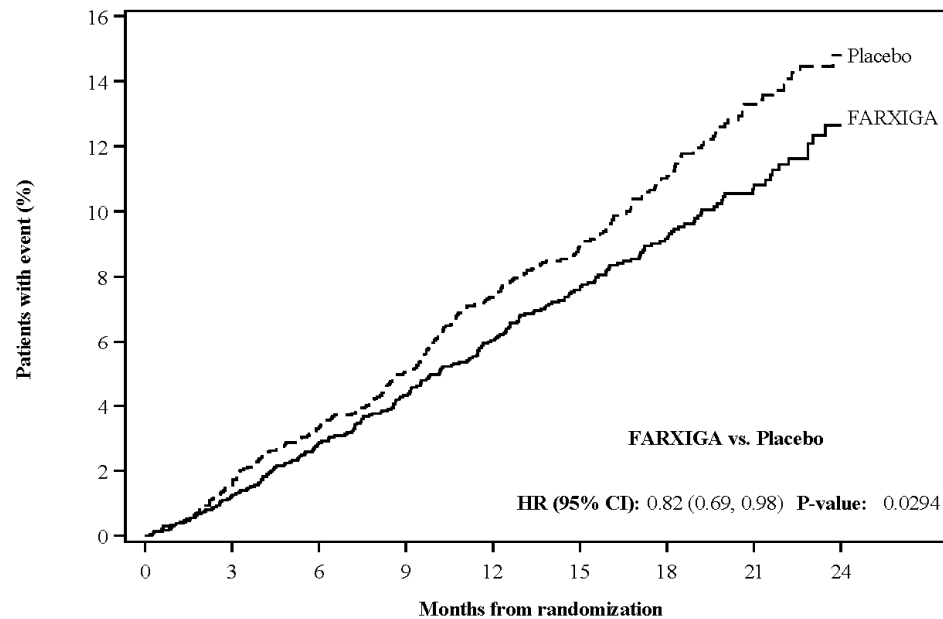
Patients at risk

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

NOTE: An urgent heart failure visit was defined as an urgent, unplanned, assessment by a physician, e.g. in an Emergency Department, and requiring treatment for worsening heart failure (other than just an increase in oral diuretics). Patients at risk is the number of patients at risk at the beginning of the period.

HR=Hazard ratio, CI=Confidence interval.

Figure 6B: Time to the First Occurrence of Cardiovascular Death



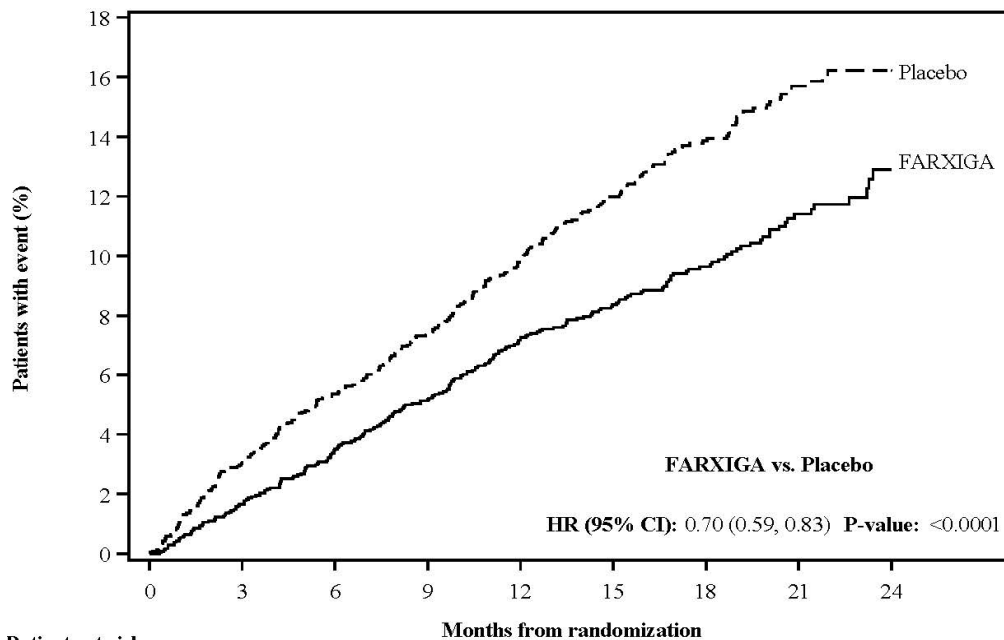
Patients at risk

FARXIGA:	2373	2339	2293	2248	2127	1664	1242	671	232
Placebo:	2371	2330	2279	2230	2091	1636	1219	664	234

Patients at risk is the number of patients at risk at the beginning of the period.

HR=Hazard ratio, CI=Confidence interval.

Figure 6C: Time to the First Occurrence of Heart Failure Hospitalization



Patients at risk

FARXIGA:	2373	2306	2223	2153	2007	1563	1147	613	210
Placebo:	2371	2264	2168	2082	1924	1483	1101	596	212

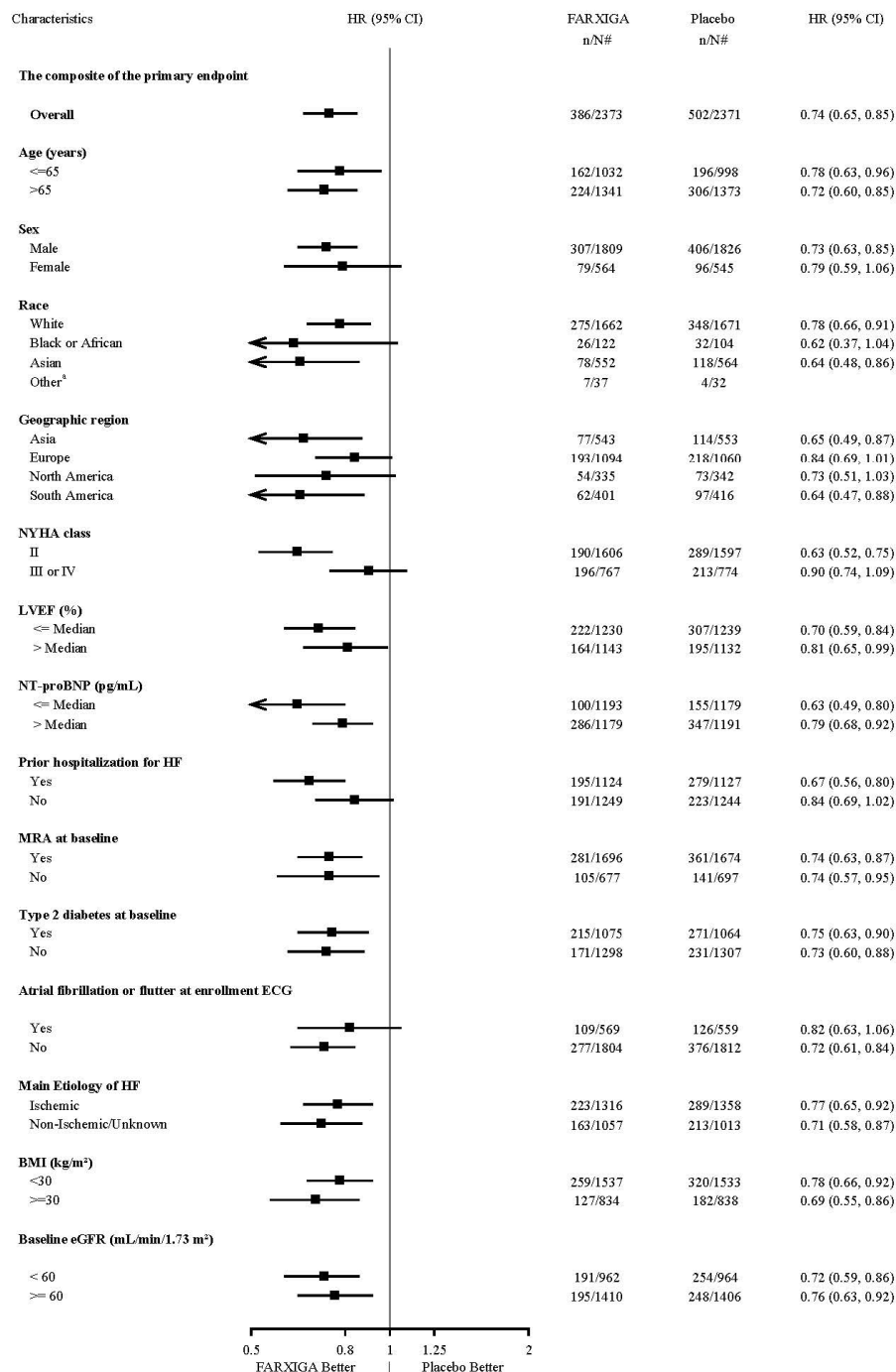
Patients at risk is the number of patients at risk at the beginning of the period.

HR=Hazard ratio, CI=Confidence interval.

FARXIGA reduced the total number of hospitalizations for heart failure (first and recurrent) events and CV death, with 567 and 742 total events in the FARXIGA-treated vs placebo group (Rate Ratio 0.75 [95% CI 0.65, 0.88]; $p=0.0002$).

The results of the primary composite endpoint were consistent across the subgroups examined, including heart failure patients with and without type 2 diabetes mellitus (Figure 7).

Figure 7: Treatment Effects for Primary Composite Endpoint (Cardiovascular Death and Heart Failure Events) Subgroup Analysis (DAPA-HF Study)



^a Hazard ratio estimates are not presented for subgroups with less than 15 events in total, both arms combined.

n/N# Number of subjects with event/number of subjects in the subgroup.

NT-proBNP = N-terminal pro b-type natriuretic peptide, HF = Heart failure, MRA = mineralocorticoid receptor antagonist, ECG = electrocardiogram, eGFR = estimated glomerular filtration rate.

Note: The figure above presents effects in various subgroups, all of which are baseline characteristics. The 95% confidence limits that are shown do not take into account the number of comparisons made and may not reflect the effect of a particular factor after adjustment for all other factors. Apparent homogeneity or heterogeneity among groups should not be over-interpreted.

14.4 Chronic Kidney Disease

The Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD, NCT03036150) was an international, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic kidney disease (CKD) (eGFR between 25 and 75 mL/min/1.73 m²) and albuminuria (urine albumin creatinine ratio [UACR] between 200 and 5000 mg/g) who were receiving standard of care background therapy, including a maximally tolerated, labeled daily dose of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or angiotensin receptor blocker (ARB). The trial excluded patients with autosomal dominant or autosomal recessive polycystic kidney disease, lupus nephritis, or ANCA-associated vasculitis and patients requiring cytotoxic, immunosuppressive, or immunomodulatory therapies in the preceding 6 months.

The primary objective was to determine whether FARXIGA reduces the incidence of the composite endpoint of $\geq 50\%$ sustained decline in eGFR, progression to end-stage kidney disease (ESKD) (defined as sustained eGFR < 15 mL/min/1.73 m², initiation of chronic dialysis treatment or renal transplant), CV or renal death.

A total of 4304 patients were randomized equally to FARXIGA 10 mg or placebo and were followed for a median of 28.5 months.

The mean age of the study population was 62 years and 67% were male. The population was 53% White, 4% Black or African-American, and 34% Asian; 25% were of Hispanic or Latino ethnicity.

At baseline, mean eGFR was 43 mL/min/1.73 m², 44% of patients had an eGFR 30 mL/min/1.73 m² to less than 45 mL/min/1.73 m², and 15% of patients had an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m². Median UACR was 950 mg/g. A total of 68% of the patients had type 2 diabetes mellitus at randomization. The most common etiologies of CKD were diabetic nephropathy (58%), ischemic/hypertensive nephropathy (16%), and IgA nephropathy (6%).

At baseline, 97% of patients were treated with ACEi or ARB. Approximately 44% were taking antiplatelet agents, and 65% were on a statin.

FARXIGA reduced the incidence of the primary composite endpoint of $\geq 50\%$ sustained decline in eGFR, progression to ESKD, CV or renal death (HR 0.61 [95% CI 0.51, 0.72]; $p < 0.0001$). The FARXIGA and placebo event curves separate by Month 4 and continue to diverge over the study period. The treatment effect reflected a reduction in $\geq 50\%$ sustained decline in eGFR, progression to ESKD, and CV death. There were few renal deaths during the trial (Table 16, Figure 8).

FARXIGA also reduced the incidence of the composite endpoint of CV death or hospitalization for heart failure (HR 0.71 [95% CI 0.55, 0.92], $p = 0.0089$) and all-cause mortality (HR 0.69 [95% CI 0.53, 0.88], $p = 0.0035$).

Table 16: Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint, its Components, and Secondary Composite Endpoints, in the DAPA-CKD Study

	Patients with events (event rate)			
Efficacy Variable (time to first occurrence)	FARXIGA 10 mg N=2152	Placebo N=2152	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Composite of $\geq 50\%$ sustained eGFR decline, ESKD, CV or renal death	197 (4.6)	312 (7.5)	0.61 (0.51, 0.72)	<0.0001
$\geq 50\%$ sustained eGFR decline	112 (2.6)	201 (4.8)	0.53 (0.42, 0.67)	
ESKD*	109 (2.5)	161 (3.8)	0.64 (0.50, 0.82)	
CV Death	65 (1.4)	80 (1.7)	0.81 (0.58, 1.12)	
Renal Death	2 (<0.1)	6 (0.3)		
$\geq 50\%$ sustained eGFR decline, ESKD or renal death	142 (3.3)	243 (5.8)	0.56 (0.45, 0.68)	<0.0001
CV death or Hospitalization for Heart Failure	100 (2.2)	138 (3.0)	0.71 (0.55, 0.92)	0.0089
Hospitalization for Heart Failure	37 (0.8)	71 (1.6)	0.51 (0.34, 0.76)	
All-Cause Mortality	101 (2.2)	146 (3.1)	0.69 (0.53, 0.88)	0.0035

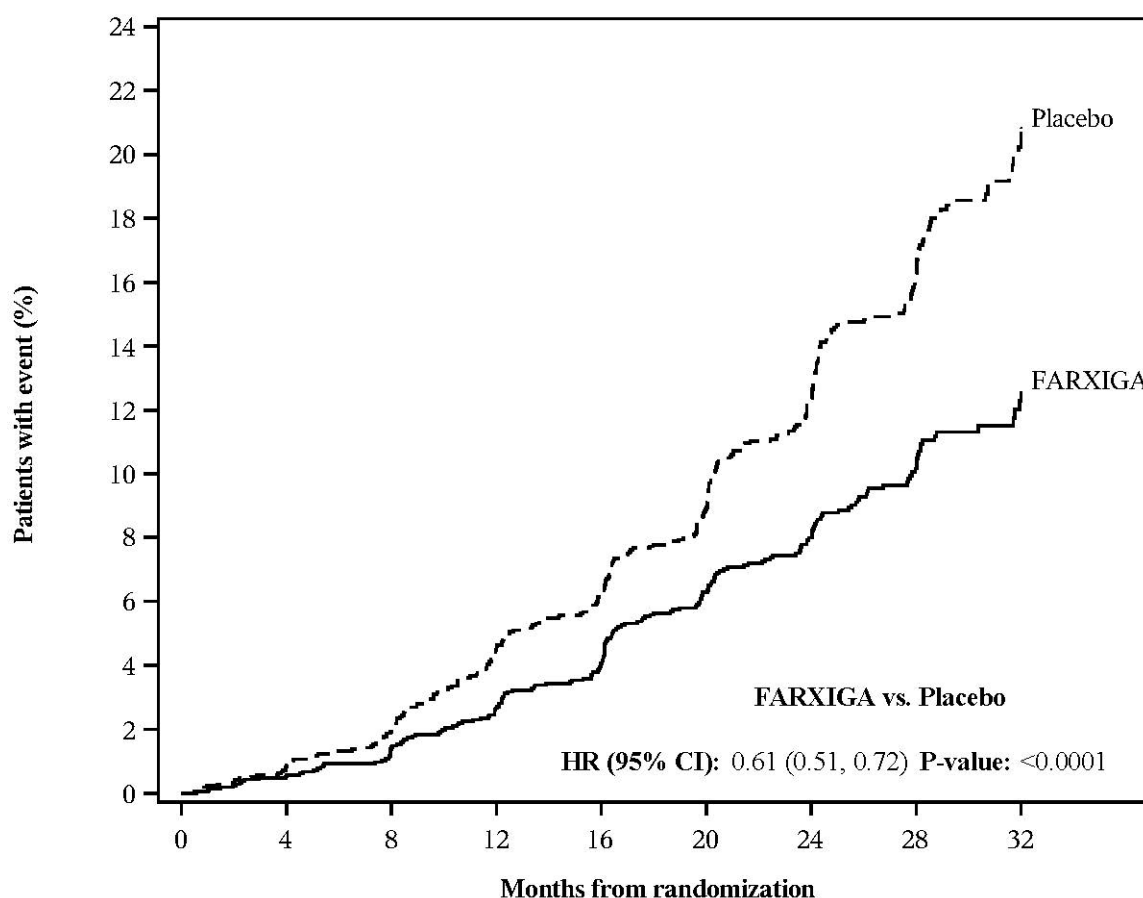
N=Number of patients, CI=Confidence interval, CV=Cardiovascular, ESKD=End stage kidney disease.

* ESKD is defined as sustained eGFR<15 mL/min/1.73 m², initiation of chronic dialysis treatment, or transplant.

NOTE: Time to first event was analyzed in a Cox proportional hazards model. Event rates are presented as the number of subjects with event per 100 patient years of follow-up.

There were too few events of renal death to compute a reliable hazard ratio.

Figure 8: Time to First Occurrence of the Primary Composite Endpoint, $\geq 50\%$ Sustained Decline in eGFR, ESKD, CV or Renal Death (DAPA-CKD Study)



Patients at risk

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

Patients at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 1 month corresponds to 30 days. 2-sided p-value is displayed. HR, CI and p-value are from the Cox proportional hazard model.

HR=hazard ratio; CI=confidence interval; eGFR=estimated glomerular filtration rate; ESKD=end stage kidney disease; CV=cardiovascular; vs=versus.

The results of the primary composite endpoint were consistent across the subgroups examined, including CKD patients with and without type 2 diabetes mellitus, causes of CKD, age, biological sex, race, UACR, and eGFR.

DAPA-CKD enrolled a population with relatively advanced CKD at high risk of progression. Exploratory analyses of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted to determine the effect of FARXIGA on CV outcomes (the DECLARE trial) support the conclusion that FARXIGA is also likely to be effective in patients with less advanced CKD.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

FARXIGA (dapagliflozin) tablets have markings on both sides and are available in the strengths and packages listed in Table 17.

Table 17: FARXIGA Tablet Presentations

Tablet Strength	Film-Coated Tablet Color/Shape	Tablet Markings	Package Size	NDC Code
5 mg	yellow, biconvex, round	“5” engraved on one side and “1427” engraved on the other side	Bottles of 30	0310-6205-30
10 mg	yellow, biconvex, diamond-shaped	“10” engraved on one side and “1428” engraved on the other side	Bottles of 30	0310-6210-30

Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Ketoacidosis

Inform patients with diabetes mellitus that ketoacidosis is a serious life-threatening condition and that cases of ketoacidosis have been reported during use of FARXIGA with diabetes mellitus, sometimes associated with illness or surgery among other risk factors. Instruct patients to check ketones (when possible) if symptoms consistent with ketoacidosis occur even if blood glucose is not elevated. If symptoms of ketoacidosis (including nausea, vomiting, abdominal pain, tiredness and labored breathing) occur, instruct patients to discontinue FARXIGA and seek medical attention immediately [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Volume Depletion

Inform patients that symptomatic hypotension may occur with FARXIGA and advise them to contact their healthcare provider if they experience such symptoms [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. Inform patients that dehydration may increase the risk for hypotension, and to have adequate fluid intake.

Serious Urinary Tract Infections

Inform patients of the potential for urinary tract infections, which may be serious. Provide them with information on the symptoms of urinary tract infections. Advise them to seek medical advice promptly if such symptoms occur [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene)

Inform patients that necrotizing infections of the perineum (Fournier's Gangrene) have occurred with FARXIGA in patients with diabetes mellitus. Counsel patients to promptly seek medical attention if they develop pain or tenderness, redness, or swelling of the genitals or the area from the genitals back to the rectum, along with a fever above 100.4°F or malaise [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Genital Mycotic Infections in Females (e.g., Vulvovaginitis)

Inform female patients that vaginal yeast infections may occur and provide them with information on the signs and symptoms of vaginal yeast infections. Advise them of treatment options and when to seek medical advice [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

Genital Mycotic Infections in Males (e.g., Balanitis)

Inform male patients that yeast infections of the penis (e.g., balanitis or balanoposthitis) may occur, especially in patients with prior history. Provide them with information on the signs and symptoms of balanitis and balanoposthitis (rash or redness of the glans or foreskin of the penis). Advise them of treatment options and when to seek medical advice [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

Hypersensitivity Reactions

Inform patients that serious hypersensitivity reactions (e.g., urticaria, anaphylactic reactions, and angioedema) have been reported with FARXIGA. Advise patients to immediately report any signs or symptoms suggesting allergic reaction or angioedema, and to take no more of the drug until they have consulted prescribing physicians.

Pregnancy

Advise pregnant patients of the potential risk to a fetus with treatment with FARXIGA. Instruct patients to immediately inform their healthcare provider if pregnant or planning to become pregnant [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

Lactation

Advise patients that use of FARXIGA is not recommended while breastfeeding [see *Use in Specific Populations* (8.2)].

Laboratory Tests

Due to its mechanism of action, patients taking FARXIGA will test positive for glucose in their urine.

Missed Dose

If a dose is missed, advise patients to take it as soon as it is remembered unless it is almost time for the next dose, in which case patients should skip the missed dose and take the medicine at the next regularly scheduled time. Advise patients not to take two doses of FARXIGA at the same time.

Distributed by:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Wilmington, DE 19850

FARXIGA® is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies.

MEDICATION GUIDE
FARXIGA® (FAR-SEE-GUH)
(dapagliflozin)
tablets, for oral use

What is the most important information I should know about FARXIGA?

FARXIGA can cause serious side effects, including:

- **Dehydration.** FARXIGA can cause some people to become dehydrated (the loss of body water and salt). Dehydration may cause you to feel dizzy, faint, lightheaded, or weak, especially when you stand up (orthostatic hypotension). There have been reports of sudden kidney injury in people with Type 2 diabetes who are taking FARXIGA. You may be at a higher risk of dehydration if you:
 - take medicines to lower your blood pressure, including water pills (diuretics)
 - are 65 years of age or older
 - are on a low salt diet
 - have kidney problems

Talk to your healthcare provider about what you can do to prevent dehydration including how much fluid you should drink on a daily basis. Call your healthcare provider right away if you reduce the amount of food or liquid you drink, for example if you cannot eat or you start to lose liquids from your body, for example from vomiting, diarrhea, or being in the sun too long.

- **Vaginal yeast infection.** Women who take FARXIGA may get vaginal yeast infections. Symptoms of a vaginal yeast infection include:
 - vaginal odor
 - white or yellowish vaginal discharge (discharge may be lumpy or look like cottage cheese)
 - vaginal itching
- **Yeast infection of the penis (balanitis).** Men who take FARXIGA may get a yeast infection of the skin around the penis. Certain men who are not circumcised may have swelling of the penis that makes it difficult to pull back the skin around the tip of the penis. Other symptoms of yeast infection of the penis include:
 - redness, itching, or swelling of the penis
 - rash of the penis
 - foul smelling discharge from the penis
 - pain in the skin around the penis

Talk to your healthcare provider about what to do if you get symptoms of a yeast infection of the vagina or penis. Your healthcare provider may suggest you use an over-the-counter antifungal medicine. Talk to your healthcare provider right away if you use an over-the-counter antifungal medication and your symptoms do not go away.

What is FARXIGA?

- FARXIGA is a prescription medicine used:
 - along with diet and exercise to improve blood sugar (glucose) control in adults with type 2 diabetes
 - to reduce the risk of hospitalization for heart failure in adults with type 2 diabetes who also have known cardiovascular disease or multiple cardiovascular risk factors
 - to reduce the risk of cardiovascular death, hospitalization for heart failure in adult patients with heart failure, when the heart is weak and cannot pump enough blood to the rest of your body
 - to reduce the risk of further worsening of your kidney disease, end-stage kidney disease (ESKD), death due to cardiovascular disease, and hospitalization for heart failure in adults with chronic kidney disease.
- FARXIGA is not for people with type 1 diabetes. FARXIGA may increase the risk of diabetic ketoacidosis (increased ketones in your blood or urine) in people with type 1 diabetes.
- FARXIGA is not for use to improve blood sugar (glucose) control in adults with type 2 diabetes who have moderate to severe kidney problems, because it may not work.
- FARXIGA is not for people with certain genetic forms of polycystic kidney disease, or who are taking or have recently received immunosuppressive therapy to treat kidney disease. FARXIGA is not expected to work if you have these conditions.
- It is not known if FARXIGA is safe and effective in children younger than 18 years of age.

Who should not take FARXIGA?

Do not take FARXIGA if you:

- are allergic to dapagliflozin or any of the ingredients in FARXIGA. See the end of this Medication Guide for a list of ingredients in FARXIGA. Symptoms of a **serious** allergic reaction to FARXIGA may include:

- skin rash
- raised red patches on your skin (hives)
- swelling of the face, lips, tongue, and throat that may cause difficulty in breathing or swallowing

If you have any of these symptoms, stop taking FARXIGA and contact your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

- are on dialysis.

What should I tell my healthcare provider before taking FARXIGA?

Before you take FARXIGA, tell your healthcare provider if you:

- have type 1 diabetes or have had diabetic ketoacidosis.
- have liver problems.
- have a history of urinary tract infections or problems urinating.
- are going to have surgery. Your doctor may stop your FARXIGA before you have surgery. Talk to your doctor if you are having surgery about when to stop taking FARXIGA and when to start it again.
- are eating less or there is a change in your diet.
- have or have had problems with your pancreas, including pancreatitis or surgery on your pancreas.
- drink alcohol very often or drink a lot of alcohol in the short term (“binge” drinking).
- are pregnant or plan to become pregnant. FARXIGA may harm your unborn baby. If you become pregnant while taking FARXIGA, your healthcare provider may switch you to a different medicine to control your blood sugar. Talk to your healthcare provider about the best way to control your blood sugar if you plan to become pregnant or while you are pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if FARXIGA passes into your breast milk. You should not breastfeed if you take FARXIGA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How should I take FARXIGA?

- Take FARXIGA exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Do not change your dose of FARXIGA without talking to your healthcare provider.
- Take FARXIGA by mouth 1 time each day, with or without food.
- Stay on your prescribed diet and exercise program while taking FARXIGA.
- FARXIGA will cause your urine to test positive for glucose.
- Your healthcare provider may do certain blood tests before you start FARXIGA and during your treatment.
- If you miss a dose, take it as soon as you remember. If it is almost time for your next dose, skip the missed dose and take the medicine at the next regularly scheduled time. Do not take 2 doses of FARXIGA at the same time.
- If you take too much FARXIGA, call your healthcare provider or go to the nearest emergency room right away.
- If you have diabetes
 - When your body is under some types of stress, such as fever, trauma (such as a car accident), infection, or surgery, the amount of diabetes medicine you need may change. Tell your healthcare provider right away if you have any of these conditions and follow your healthcare provider’s instructions.
 - Your healthcare provider will check your diabetes with regular blood tests, including your blood sugar levels and your HbA1c.
 - Follow your healthcare provider’s instructions for treating low blood sugar (hypoglycemia). Talk to your healthcare provider if low blood sugar is a problem for you.

What are the possible side effects of FARXIGA? FARXIGA may cause serious side effects, including:

See “What is the most important information I should know about FARXIGA?”

- **Ketoacidosis in people with diabetes mellitus (increased ketones in your blood or urine).** Ketoacidosis has happened in people who have **type 1 diabetes or type 2 diabetes**, during treatment with FARXIGA. Ketoacidosis has also happened in people with diabetes who were sick or who had surgery during treatment with FARXIGA. Ketoacidosis is a serious condition, which may need to be treated in a hospital. Ketoacidosis may lead to death. **Ketoacidosis can happen with FARXIGA even if your blood sugar is less than 250 mg/dL. Stop taking FARXIGA and call your healthcare provider right away if you get any of the following symptoms:**
 - nausea
 - vomiting
 - stomach area (abdominal) pain
 - tiredness
 - trouble breathing

If you get any of these symptoms during treatment with FARXIGA, if possible, check for ketones in your urine, even if your blood sugar is less than 250 mg/dL.

- **Serious urinary tract infections.** Serious urinary tract infections that may lead to hospitalization have happened in people who are taking FARXIGA. Tell your healthcare provider if you have any signs or symptoms of a urinary tract

infection such as a burning feeling when passing urine, a need to urinate often, the need to urinate right away, pain in the lower part of your stomach (pelvis), or blood in the urine. Sometimes people also may have a fever, back pain, nausea or vomiting.

- **Low blood sugar (hypoglycemia) in patients with diabetes mellitus.** If you take FARXIGA with another medicine that can cause low blood sugar, such as a sulfonylurea or insulin, your risk of getting low blood sugar is higher. The dose of your sulfonylurea medicine or insulin may need to be lowered while you take FARXIGA. Signs and symptoms of low blood sugar may include:
 - headache
 - weakness
 - confusion
 - shaking or feeling jittery
 - drowsiness
 - dizziness
 - irritability
 - sweating
 - hunger
 - fast heartbeat
- **A rare but serious bacterial infection that causes damage to the tissue under the skin (necrotizing fasciitis) in the area between and around the anus and genitals (perineum).** Necrotizing fasciitis of the perineum has happened in women and men with diabetes mellitus who take FARXIGA. Necrotizing fasciitis of the perineum may lead to hospitalization, may require multiple surgeries, and may lead to death. **Seek medical attention immediately if you have fever or you are feeling very weak, tired, or uncomfortable (malaise) and you develop any of the following symptoms in the area between and around the anus and genitals:**
 - pain or tenderness
 - swelling
 - redness of skin (erythema)

The most common side effects of FARXIGA include:

- vaginal yeast infections and yeast infections of the penis
- stuffy or runny nose and sore throat
- changes in urination, including urgent need to urinate more often, in larger amounts, or at night

These are not all the possible side effects of FARXIGA. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store FARXIGA?

Store FARXIGA at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

General information about the safe and effective use of FARXIGA

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use FARXIGA for a condition for which it is not prescribed. Do not give FARXIGA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about FARXIGA. If you would like more information, talk to your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about FARXIGA that is written for healthcare professionals.

For more information about FARXIGA, go to www.farxiga.com or call 1-800-236-9933.

What are the ingredients in FARXIGA?

Active ingredient: dapagliflozin.

Inactive ingredients: microcrystalline cellulose, anhydrous lactose, crospovidone, silicon dioxide, and magnesium stearate. The film coating contains: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol, talc, and yellow iron oxide.

Distributed by: AstraZeneca Pharmaceuticals LP Wilmington, DE 19850

FARXIGA is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised 04/2021

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Forxiga 5 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains dapagliflozin propanediol monohydrate equivalent to 5 mg dapagliflozin.

Excipient with known effect

Each 5 mg tablet contains 25 mg of lactose anhydrous.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Yellow, biconvex, 0.7 cm diameter round, film-coated tablets with “5” engraved on one side and “1427” engraved on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Type 2 diabetes mellitus

Forxiga is indicated in adults for the treatment of insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise

- as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance.
- in addition to other medicinal products for the treatment of type 2 diabetes.

For study results with respect to combination of therapies, effects on glycaemic control and cardiovascular events, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.

Type 1 diabetes mellitus

Forxiga is indicated in adults for the treatment of insufficiently controlled type 1 diabetes mellitus as an adjunct to insulin in patients with $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$, when insulin alone does not provide adequate glycaemic control despite optimal insulin therapy.

Heart failure

Forxiga is indicated in adults for the treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Type 2 diabetes mellitus

The recommended dose is 10 mg dapagliflozin once daily.

When dapagliflozin is used in combination with insulin or an insulin secretagogue, such as a sulphonylurea, a lower dose of insulin or insulin secretagogue may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see sections 4.5 and 4.8).

Type 1 diabetes mellitus

Treatment with Forxiga is to be initiated and supervised by specialists in type 1 diabetes.

The recommended dose is 5 mg once daily.

Dapagliflozin must only be administered as an adjunct to insulin.

Before initiating treatment with dapagliflozin

- Risk factors for diabetic ketoacidosis (DKA) should be assessed (see section 4.4).
- It should be ensured that ketone levels are normal. If ketones are elevated (blood beta-hydroxybutyrate reading greater than 0.6 mmol/L or urine ketones one plus (+)), treatment with dapagliflozin should not be started until the ketone levels are normal (see section 4.4).
- It should be ensured that the patient demonstrates the ability to monitor ketone levels.
- It is recommended that patients obtain several baseline ketone levels over one to two weeks prior to initiation of dapagliflozin therapy, and patients should become familiar with how their behaviours and circumstances affect their ketone levels.
- Patients should be informed, in a dedicated education session, on the risk of DKA, how to recognise DKA risk factors, signs or symptoms, how and when to monitor ketone levels and what actions to take at elevated ketone readings (see section 4.4).
- Correction of volume depletion prior to initiation of dapagliflozin is recommended in patients with this condition (see section 4.4).

In order to avoid hypoglycaemia with the first dose of dapagliflozin, a 20% reduction in the first mealtime bolus insulin may be considered. Subsequent bolus doses should be adjusted individually based on blood glucose results. No reduction in basal insulin is recommended when initiating dapagliflozin. Subsequently, basal insulin should be adjusted based on blood glucose results. When needed, insulin dose reduction should be done cautiously to avoid ketosis and DKA.

Ketone monitoring during treatment

During the initial one to two weeks of treatment with dapagliflozin, ketones should be monitored on a regular basis, then the frequency of ketone level testing should be individualised, according to the patient's lifestyle and/or risk factors (see section 4.4).

Patients should be informed about what actions to take if ketone levels are elevated. The recommended actions are listed in Table 1. Measurement of blood ketone levels is preferred to urine.

Table 1

Clinical stage	Blood ketone (beta-hydroxybutyrate)	Urine ketone	Actions
Ketonaemia	0.6-1.5 mmol/L	Trace or Small +	The patient may need to take extra insulin and drink water. The patient should measure blood glucose and consider taking extra carbohydrates if the glucose levels are normal or low. Ketone levels should be measured again after two hours. The patient should immediately seek medical advice and stop

			taking dapagliflozin if levels persist and symptoms present.
Impending DKA	> 1.5-3.0 mmol/L	Moderate ++	The patient should immediately seek medical advice and stop taking dapagliflozin. The patient may need to take extra insulin and drink water. The patient should measure blood glucose and consider taking extra carbohydrates if the glucose levels are normal or low. Ketone levels should be measured again after two hours.
Probable DKA	> 3.0 mmol/L	Large to very large +++ / ++++	The patient should go to emergency department without delay and stop taking dapagliflozin. The patient may need to take extra insulin and drink water. The patient should measure blood glucose and consider taking extra carbohydrates if the glucose levels are normal or low.

Heart failure

The recommended dose is 10 mg dapagliflozin once daily.

In the DAPA-HF study, dapagliflozin was administered in conjunction with other heart failure therapies (see section 5.1).

Special populations

Treatment of diabetes mellitus in patients with renal impairment

As glycaemic efficacy is dependent on renal function, Forxiga should not be initiated to improve glycaemic control in patients with a glomerular filtration rate [GFR] < 60 mL/min and should be discontinued at GFR persistently below 45 mL/min (see sections 4.4, 4.8, 5.1 and 5.2).

No dose adjustment is required based on renal function.

Treatment of heart failure in patients with renal impairment

No dose adjustment is required based on renal function (see section 4.4).

There is limited experience with dapagliflozin for the treatment of heart failure in patients with severe renal impairment (GFR < 30 mL/min).

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, a starting dose of 5 mg is recommended. If well tolerated, the dose may be increased to 10 mg when indicated (see sections 4.1 of the 10 mg SmPC, 4.4 and 5.2).

Patients with type 1 diabetes mellitus

Forxiga 10 mg is not recommended for the treatment of heart failure in patients with type 1 diabetes mellitus (see section 4.4).

Elderly (≥ 65 years)

No dose adjustment is recommended based on age.

Paediatric population

The safety and efficacy of dapagliflozin in children aged 0 to < 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Forxiga can be taken orally once daily at any time of day with or without food. Tablets are to be swallowed whole.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Renal impairment

Treatment of diabetes mellitus

The glycaemic efficacy of dapagliflozin is dependent on renal function, and efficacy is reduced in patients who have moderate renal impairment and is likely absent in patients with severe renal impairment (see sections 4.2, 5.1 and 5.2). In subjects with moderate renal impairment (GFR < 60 mL/min), a higher proportion of subjects treated with dapagliflozin had adverse reactions of increase in creatinine, phosphorus, parathyroid hormone (PTH) and hypotension, compared with placebo.

To improve glycaemic control in the treatment of diabetes mellitus, Forxiga should not be initiated in patients with a GFR < 60 mL/min and should be discontinued at GFR persistently below 45 mL/min. Forxiga has not been studied in severe renal impairment (GFR < 30 mL/min) or end-stage renal disease (ESRD).

Monitoring of renal function is recommended as follows:

- Prior to initiation of dapagliflozin and at least yearly, thereafter (see sections 4.2, 4.8, 5.1 and 5.2).
- Prior to initiation of concomitant medicinal products that may reduce renal function and periodically thereafter.
- For renal function with GFR < 60 mL/min, at least 2 to 4 times per year.

Treatment of heart failure

There is limited experience with dapagliflozin for the treatment of heart failure in patients with severe renal impairment (GFR < 30 mL/min).

In patients treated with dapagliflozin for both heart failure and type 2 diabetes mellitus, additional glucose-lowering treatment should be considered if GFR falls persistently below 45 mL/min.

Hepatic impairment

There is limited experience in clinical studies in patients with hepatic impairment. Dapagliflozin exposure is increased in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 5.2).

Use in patients at risk for volume depletion and/or hypotension

Due to its mechanism of action, dapagliflozin increases diuresis which may lead to the modest decrease in blood pressure observed in clinical studies (see section 5.1). It may be more pronounced in patients with very high blood glucose concentrations.

Caution should be exercised in patients for whom a dapagliflozin-induced drop in blood pressure could pose a risk, such as patients on anti-hypertensive therapy with a history of hypotension or elderly patients.

In case of intercurrent conditions that may lead to volume depletion (e.g. gastrointestinal illness), careful monitoring of volume status (e.g. physical examination, blood pressure measurements, laboratory tests including haematocrit and electrolytes) is recommended. Temporary interruption of treatment with dapagliflozin is recommended for patients who develop volume depletion until the depletion is corrected (see section 4.8).

Diabetic ketoacidosis

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors should be used with caution in patients with increased risk of DKA. Patients who may be at higher risk of DKA include patients with a low beta-cell function reserve (e.g. type 1 diabetes patients, type 2 diabetes patients with low C-peptide or latent autoimmune diabetes in adults (LADA) or patients with a history of pancreatitis), patients with conditions that lead to restricted food intake or severe dehydration, patients for whom insulin doses are reduced and patients with increased insulin requirements due to acute medical illness, surgery or alcohol abuse.

The risk of diabetic ketoacidosis must be considered in the event of non-specific symptoms such as nausea, vomiting, anorexia, abdominal pain, excessive thirst, difficulty breathing, confusion, unusual fatigue or sleepiness. Patients should be assessed for ketoacidosis immediately if these symptoms occur, regardless of blood glucose level.

Before initiating dapagliflozin, factors in the patient history that may predispose to ketoacidosis should be considered.

Treatment should be interrupted in patients who are hospitalised for major surgical procedures or acute serious medical illnesses. Monitoring of ketones is recommended in these patients. Measurement of blood ketone levels is preferred to urine. Treatment with dapagliflozin may be restarted when the ketone values are normal and the patient's condition has stabilised.

Type 2 diabetes mellitus

Rare cases of DKA, including life-threatening and fatal cases, have been reported in patients treated with SGLT2 inhibitors, including dapagliflozin. In a number of cases, the presentation of the condition was atypical with only moderately increased blood glucose values, below 14 mmol/L (250 mg/dL).

In patients where DKA is suspected or diagnosed, dapagliflozin treatment should be stopped immediately.

Restarting SGLT2 inhibitor treatment in patients experiencing a DKA while on SGLT2 inhibitor treatment is not recommended, unless another clear precipitating factor is identified and resolved.

Type 1 diabetes mellitus

Dapagliflozin has not been studied for the treatment of heart failure in patients with type 1 diabetes mellitus. Treatment of these patients with dapagliflozin 10 mg is not recommended.

In type 1 diabetes mellitus studies with dapagliflozin, patients had a higher number of DKA events compared with the placebo group (see section 4.8).

Before initiating dapagliflozin

Before starting treatment, patients should be evaluated with respect to DKA risk.

Dapagliflozin should not be initiated when patients are at a higher risk of DKA, such as:

- Patients with low insulin needs.
- Patient not on optimal insulin dose or who have recent issues with noncompliance or recurrent errors with insulin dosing and who are unlikely to maintain adequate insulin dosing.
- Patients with increased insulin requirements due to acute medical illness or surgery.
- Patients who insist on maintaining caloric restriction, carbohydrate restriction or ketogenic diet or who chronically under-dose insulin (e.g. in order to remain in a lipolytic state).
- Patients with recent or recurrent history of DKA.
- Patients with elevated ketones levels (BHB reading is greater than 0.6 mmol/L or urine ketones one plus (+)). If ketones are elevated (blood beta-hydroxybutyrate reading 0.6 mmol/L or greater), treatment with dapagliflozin should not be started until the ketone levels are normal (see section 4.2).
- Patients unable or unwilling to monitor ketones.
- Patients with excessive alcohol consumption or who use illicit drugs.

Patients using an insulin infusion pump have a higher risk of DKA and should be experienced with pump use, common trouble-shooting strategies when interruptions of insulin delivery via pump occur (issues with insertion site, clogged tubing, empty reservoir, etc.) and use of supplemental insulin injections with pen or syringe as needed in case of pump failure. Patients should consider monitoring ketones levels three to four hours after changing pump materials. Patients using a pump should also check their ketone levels with any suspected insulin interruption, regardless of blood glucose levels. Insulin injections should be given within 2 hours of an unexplained high blood glucose/ketone value and dapagliflozin treatment should be interrupted.

- The patients should be educated on the risk of DKA, emphasising that DKA could occur even when blood glucose levels are below 14 mmol/L (250 mg/dL).
- The patient should be informed how to recognise the risk factors which can predispose to ketosis (including starvation ketosis) and DKA and how to recognise DKA signs or symptoms.
- Dapagliflozin should only be given to patients who are able to monitor ketone levels and are educated in when it is most appropriate to do so.
- Dapagliflozin should only be given to patients with access to ketone testing materials and immediate access to a clinician if blood or urine ketones are elevated.
- The patients should be educated on what actions to take when ketosis/DKA is suspected and when to discontinue dapagliflozin therapy (see section 4.2).
- DKA should be treated as per standard of care. Supplemental carbohydrate may be required in addition to hydration and additional rapid insulin (see Table 1 in section 4.2).

In patients where DKA is suspected or diagnosed, dapagliflozin treatment should be stopped immediately.

Restarting SGLT2 inhibitor treatment in patients experiencing a DKA while on SGLT2 inhibitor treatment is not recommended, unless another clear precipitating factor is identified and resolved.

During treatment with dapagliflozin

- Insulin therapy should be continuously optimised.
- When needed to prevent hypoglycaemia, insulin dose reduction should be done cautiously to avoid ketosis and DKA (see section 4.2).
- In the event of a marked reduction of insulin need, discontinuation of dapagliflozin should be considered.

Ketone monitoring

The patient should be advised to test their ketone level (urine or blood) if signs or symptoms of ketoacidosis occur. Measurement of blood ketone levels is preferred to urine. Ketones should be

monitored on a regular basis during the initial one to two weeks, then the frequency of ketone level testing should be individualised, according to the patient's lifestyle and/or risk factors (see section 4.2). Ketone levels should be also checked in situations that may predispose to or increase risk of DKA.

Patients must be informed about what actions to take if ketone levels are elevated. The recommended actions are listed in Table 1 (see section 4.2).

Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene)

Postmarketing cases of necrotising fasciitis of the perineum (also known as Fournier's gangrene) have been reported in female and male patients taking SGLT2 inhibitors (see section 4.8). This is a rare but serious and potentially life-threatening event that requires urgent surgical intervention and antibiotic treatment.

Patients should be advised to seek medical attention if they experience a combination of symptoms of pain, tenderness, erythema, or swelling in the genital or perineal area, with fever or malaise. Be aware that either uro-genital infection or perineal abscess may precede necrotising fasciitis. If Fournier's gangrene is suspected, Forxiga should be discontinued and prompt treatment (including antibiotics and surgical debridement) should be instituted.

Urinary tract infections

Urinary glucose excretion may be associated with an increased risk of urinary tract infection; therefore, temporary interruption of dapagliflozin should be considered when treating pyelonephritis or urosepsis.

Elderly (≥ 65 years)

Elderly patients may be at a greater risk for volume depletion and are more likely to be treated with diuretics.

Elderly patients are more likely to have impaired renal function, and/or to be treated with anti-hypertensive medicinal products that may cause changes in renal function such as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) and angiotensin II type 1 receptor blockers (ARB). The same recommendations for renal function apply to elderly patients as to all patients (see sections 4.2, 4.4, 4.8 and 5.1).

Cardiac failure

Experience with dapagliflozin in NYHA class IV is limited.

Lower limb amputations

An increase in cases of lower limb amputation (primarily of the toe) has been observed in long-term, clinical studies in type 2 diabetes mellitus with SGLT2 inhibitors. It is unknown whether this constitutes a class effect. It is important to counsel patients with diabetes on routine preventative foot care.

Urine laboratory assessments

Due to its mechanism of action, patients taking Forxiga will test positive for glucose in their urine.

Lactose

The tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Diuretics

Dapagliflozin may add to the diuretic effect of thiazide and loop diuretics and may increase the risk of dehydration and hypotension (see section 4.4).

Insulin and insulin secretagogues

Insulin and insulin secretagogues, such as sulphonylureas, cause hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of insulin or an insulin secretagogue may be required to reduce the risk of hypoglycaemia when used in combination with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus (see sections 4.2 and 4.8).

In patients with type 1 diabetes mellitus and a known risk of frequent or severe hypoglycaemia, it may be necessary to reduce the insulin dose at the time of initiating treatment with dapagliflozin to decrease the risk of hypoglycaemia. When needed, insulin dose reduction should be done cautiously to avoid ketosis and DKA (see section 4.2).

Pharmacokinetic interactions

The metabolism of dapagliflozin is primarily via glucuronide conjugation mediated by UDP glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

In *in vitro* studies, dapagliflozin neither inhibited cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, nor induced CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Therefore, dapagliflozin is not expected to alter the metabolic clearance of coadministered medicinal products that are metabolised by these enzymes.

Effect of other medicinal products on dapagliflozin

Interaction studies conducted in healthy subjects, using mainly a single-dose design, suggest that the pharmacokinetics of dapagliflozin are not altered by metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, or simvastatin.

Following coadministration of dapagliflozin with rifampicin (an inducer of various active transporters and drug-metabolising enzymes) a 22% decrease in dapagliflozin systemic exposure (AUC) was observed, but with no clinically meaningful effect on 24-hour urinary glucose excretion. No dose adjustment is recommended. A clinically relevant effect with other inducers (e.g. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital) is not expected.

Following coadministration of dapagliflozin with mefenamic acid (an inhibitor of UGT1A9), a 55% increase in dapagliflozin systemic exposure was seen, but with no clinically meaningful effect on 24-hour urinary glucose excretion. No dose adjustment is recommended.

Effect of dapagliflozin on other medicinal products

In interaction studies conducted in healthy subjects, using mainly a single-dose design, dapagliflozin did not alter the pharmacokinetics of metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, digoxin (a P-gp substrate) or warfarin (S-warfarin, a CYP2C9 substrate), or the anticoagulatory effects of warfarin as measured by INR. Combination of a single dose of dapagliflozin 20 mg and simvastatin (a CYP3A4 substrate) resulted in a 19% increase in AUC of simvastatin and 31% increase in AUC of simvastatin acid. The increase in simvastatin and simvastatin acid exposures are not considered clinically relevant.

Interference with 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) assay

Monitoring glycaemic control with 1,5-AG assay is not recommended as measurements of 1,5-AG are unreliable in assessing glycaemic control in patients taking SGLT2 inhibitors. Use of alternative methods to monitor glycaemic control is advised.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of dapagliflozin in pregnant women. Studies in rats have shown toxicity to the developing kidney in the time period corresponding to the second and third trimesters of human pregnancy (see section 5.3). Therefore, the use of dapagliflozin is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy.

When pregnancy is detected, treatment with dapagliflozin should be discontinued.

Breast-feeding

It is unknown whether dapagliflozin and/or its metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of dapagliflozin/metabolites in milk, as well as pharmacologically-mediated effects in nursing offspring (see section 5.3). A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Dapagliflozin should not be used while breast-feeding.

Fertility

The effect of dapagliflozin on fertility in humans has not been studied. In male and female rats, dapagliflozin showed no effects on fertility at any dose tested.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Forxiga has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. Patients should be alerted to the risk of hypoglycaemia when dapagliflozin is used in combination with a sulphonylurea or insulin.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Type 2 diabetes mellitus

In the clinical studies in type 2 diabetes, more than 15,000 patients have been treated with dapagliflozin.

The primary assessment of safety and tolerability was conducted in a pre-specified pooled analysis of 13 short-term (up to 24 weeks) placebo-controlled studies with 2,360 subjects treated with dapagliflozin 10 mg and 2,295 treated with placebo.

In the dapagliflozin cardiovascular outcomes study in type 2 diabetes mellitus (DECLARE study, see section 5.1), 8,574 patients received dapagliflozin 10 mg and 8,569 received placebo for a median exposure time of 48 months. In total, there were 30,623 patient-years of exposure to dapagliflozin.

The most frequently reported adverse reactions across the clinical studies were genital infections.

Type 1 diabetes mellitus

In two placebo-controlled studies in subjects with type 1 diabetes mellitus, 548 subjects were treated with dapagliflozin 5 mg plus adjustable insulin and 532 were treated with placebo plus adjustable insulin.

The safety profile of dapagliflozin in subjects with type 1 diabetes mellitus was similar to the known safety profile of dapagliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus. In patients with type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis was reported with common frequency. See “Description of selected adverse reactions” and section 4.4.

Heart failure

In the dapagliflozin cardiovascular outcome study in patients with heart failure with reduced ejection fraction (DAPA-HF study), 2,368 patients were treated with dapagliflozin 10 mg and 2,368 patients with placebo for a median exposure time of 18 months. The patient population included patients with type 2 diabetes mellitus and without diabetes, and patients with eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m².

The overall safety profile of dapagliflozin in patients with heart failure was consistent with the known safety profile of dapagliflozin.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been identified in the placebo-controlled clinical studies and postmarketing surveillance. None were found to be dose-related. Adverse reactions listed below are classified according to frequency and system organ class (SOC). Frequency categories are defined according to the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 2. Adverse reactions in placebo-controlled clinical studies^a and postmarketing experience

System organ class	Very common	Common [*]	Uncommon ^{**}	Rare	Very rare
<i>Infections and infestations</i>		Vulvovaginitis, balanitis and related genital infections ^{*,b,c} Urinary tract infection ^{*,b,d}	Fungal infection ^{**}		Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene) ^{b,i}
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	Hypoglycaemia (when used with SU or insulin) ^b	Diabetic ketoacidosis (when used in type 1 diabetes mellitus) ^{b,i,k}	Volume depletion ^{b,e} Thirst ^{**}	Diabetic ketoacidosis (when used in type 2 diabetes mellitus) ^{b,i,l}	
<i>Nervous system disorders</i>		Dizziness			
<i>Gastrointestinal disorders</i>			Constipation ^{**} Dry mouth ^{**}		
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>		Rash ^j			Angioedema
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>		Back pain [*]			
<i>Renal and urinary disorders</i>		Dysuria Polyuria ^{*,f}	Nocturia ^{**}		

System organ class	Very common	Common*	Uncommon**	Rare	Very rare
<i>Reproductive system and breast disorders</i>			Vulvovaginal pruritus** Pruritus genital**		
<i>Investigations</i>		Haematocrit increased ^g Creatinine renal clearance decreased during initial treatment ^b Dyslipidaemia ^h	Blood creatinine increased during initial treatment** ^b Blood urea increased** Weight decreased**		

^aThe table shows up to 24-week (short-term) data regardless of glycaemic rescue.

^bSee corresponding subsection below for additional information.

^cVulvovaginitis, balanitis and related genital infections includes, e.g. the predefined preferred terms: vulvovaginal mycotic infection, vaginal infection, balanitis, genital infection fungal, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginitis, balanitis candida, genital candidiasis, genital infection, genital infection male, penile infection, vulvitis, vaginitis bacterial, vulval abscess.

^dUrinary tract infection includes the following preferred terms, listed in order of frequency reported: urinary tract infection, cystitis, Escherichia urinary tract infection, genitourinary tract infection, pyelonephritis, trigonitis, urethritis, kidney infection and prostatitis.

^eVolume depletion includes, e.g. the predefined preferred terms: dehydration, hypovolaemia, hypotension.

^fPolyuria includes the preferred terms: pollakiuria, polyuria, urine output increased.

^gMean changes from baseline in haematocrit were 2.30% for dapagliflozin 10 mg versus -0.33% for placebo. Haematocrit values >55% were reported in 1.3% of the subjects treated with dapagliflozin 10 mg versus 0.4% of placebo subjects.

^hMean percent change from baseline for dapagliflozin 10 mg versus placebo, respectively, was: total cholesterol 2.5% versus 0.0%; HDL cholesterol 6.0% versus 2.7%; LDL cholesterol 2.9% versus -1.0%; triglycerides -2.7% versus -0.7%.

ⁱSee section 4.4

^jAdverse reaction was identified through postmarketing surveillance. Rash includes the following preferred terms, listed in order of frequency in clinical studies: rash, rash generalised, rash pruritic, rash macular, rash maculo-papular, rash pustular, rash vesicular, and rash erythematous. In active- and placebo-controlled clinical studies (dapagliflozin, N=5936, All control, N=3403), the frequency of rash was similar for dapagliflozin (1.4%) and all control (1.4%), respectively.

^kFrequency of adverse reaction was identified from the full study population in 2 placebo-controlled studies in subjects with type 1 diabetes mellitus.

^lReported in the cardiovascular outcomes study in patients with type 2 diabetes (DECLARE). Frequency is based on annual rate.

*Reported in $\geq 2\%$ of subjects and $\geq 1\%$ more and at least 3 more subjects treated with dapagliflozin 10 mg compared to placebo.

**Reported by the investigator as possibly related, probably related or related to study treatment and reported in $\geq 0.2\%$ of subjects and $\geq 0.1\%$ more and at least 3 more subjects treated with dapagliflozin 10 mg compared to placebo.

Description of selected adverse reactions

Vulvovaginitis, balanitis and related genital infections

In the 13-study safety pool, vulvovaginitis, balanitis and related genital infections were reported in 5.5% and 0.6% of subjects who received dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively. Most infections were mild to moderate, and subjects responded to an initial course of standard treatment and rarely resulted in discontinuation from dapagliflozin treatment. These infections were more frequent in females (8.4% and 1.2% for dapagliflozin and placebo, respectively), and subjects with a prior history were more likely to have a recurrent infection.

In the DECLARE study, the numbers of patients with serious adverse events of genital infections were few and balanced: 2 patients in each of the dapagliflozin and placebo groups.

In the DAPA-HF study, no patient reported serious adverse events of genital infections in the dapagliflozin group and one in the placebo group. There were 7 (0.3%) patients with adverse events leading to discontinuations due to genital infections in the dapagliflozin group and none in the placebo group.

Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene)

Cases of Fournier's gangrene have been reported postmarketing in patients taking SGLT2 inhibitors, including dapagliflozin (see section 4.4).

In the DECLARE study with 17,160 type 2 diabetes mellitus patients and a median exposure time of 48 months, a total of 6 cases of Fournier's gangrene were reported, one in the dapagliflozin-treated group and 5 in the placebo group.

Hypoglycaemia

The frequency of hypoglycaemia depended on the type of background therapy used in the clinical studies in diabetes mellitus.

For studies of dapagliflozin in monotherapy, as add-on to metformin or as add-on to sitagliptin (with or without metformin), the frequency of minor episodes of hypoglycaemia was similar (< 5%) between treatment groups, including placebo up to 102 weeks of treatment. Across all studies, major events of hypoglycaemia were uncommon and comparable between the groups treated with dapagliflozin or placebo. Studies with add-on sulphonylurea and add-on insulin therapies had higher rates of hypoglycaemia (see section 4.5).

In an add-on to glimepiride study, at weeks 24 and 48, minor episodes of hypoglycaemia were reported more frequently in the group treated with dapagliflozin 10 mg plus glimepiride (6.0% and 7.9%, respectively) than in the placebo plus glimepiride group (2.1% and 2.1%, respectively).

In an add-on to insulin study, episodes of major hypoglycaemia were reported in 0.5% and 1.0% of subjects treated with dapagliflozin 10 mg plus insulin at weeks 24 and 104, respectively, and in 0.5% of subjects treated with placebo plus insulin groups at weeks 24 and 104. At weeks 24 and 104, minor episodes of hypoglycaemia were reported, respectively, in 40.3% and 53.1% of subjects who received dapagliflozin 10 mg plus insulin and in 34.0% and 41.6% of the subjects who received placebo plus insulin.

In an add-on to metformin and a sulphonylurea study, up to 24 weeks, no episodes of major hypoglycaemia were reported. Minor episodes of hypoglycaemia were reported in 12.8% of subjects who received dapagliflozin 10 mg plus metformin and a sulphonylurea and in 3.7% of subjects who received placebo plus metformin and a sulphonylurea.

In the DECLARE study, no increased risk of major hypoglycaemia was observed with dapagliflozin therapy compared with placebo. Major events of hypoglycaemia were reported in 58 (0.7%) patients treated with dapagliflozin and 83 (1.0%) patients treated with placebo.

In the DAPA-HF study, major events of hypoglycaemia were reported in 4 (0.2%) patients in both the dapagliflozin and placebo treatment groups and observed only in patients with type 2 diabetes mellitus.

Volume depletion

In the 13-study safety pool, reactions suggestive of volume depletion (including, reports of dehydration, hypovolaemia or hypotension) were reported in 1.1% and 0.7% of subjects who received dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively; serious reactions occurred in < 0.2% of subjects balanced between dapagliflozin 10 mg and placebo (see section 4.4).

In the DECLARE study, the numbers of patients with events suggestive of volume depletion were balanced between treatment groups: 213 (2.5%) and 207 (2.4%) in the dapagliflozin and placebo

groups, respectively. Serious adverse events were reported in 81 (0.9%) and 70 (0.8%) in the dapagliflozin and placebo group, respectively. Events were generally balanced between treatment groups across subgroups of age, diuretic use, blood pressure and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-I)/angiotensin II type 1 receptor blockers (ARB) use. In patients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m² at baseline, there were 19 events of serious adverse events suggestive of volume depletion in the dapagliflozin group and 13 events in the placebo group.

In the DAPA-HF study, the numbers of patients with events suggestive of volume depletion were 170 (7.2%) in the dapagliflozin group and 153 (6.5%) in the placebo group. There were fewer patients with serious events of symptoms suggestive of volume depletion in the dapagliflozin group (23 [1.0%]) compared with the placebo group (38 [1.6%]). Results were similar irrespective of presence of diabetes at baseline and baseline eGFR.

Diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes mellitus

In the DECLARE study, with a median exposure time of 48 months, events of DKA were reported in 27 patients in the dapagliflozin 10 mg group and 12 patients in the placebo group. The events occurred evenly distributed over the study period. Of the 27 patients with DKA events in the dapagliflozin group, 22 had concomitant insulin treatment at the time of the event. Precipitating factors for DKA were as expected in a type 2 diabetes mellitus population (see section 4.4).

In the DAPA-HF study, events of DKA were reported in 3 patients with type 2 diabetes mellitus in the dapagliflozin group and none in the placebo group.

Diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes mellitus

In the two placebo-controlled clinical studies of dapagliflozin in type 1 diabetes mellitus, patients were advised to monitor blood ketones in case of suspected symptoms of DKA and seek medical advice/attention if their self-measured blood ketone reading was ≥ 0.6 mmol/L. In the pooled 52-week data, events of DKA were reported in 22 (4.0%) patients in the dapagliflozin 5 mg group and 6 (1.1%) patients in the placebo group, with corresponding incidence rates per 100 patient years of 4.62 for dapagliflozin 5 mg and 1.27 for placebo. DKA events occurred evenly distributed over the clinical study period. Inadequate insulin doses (missed insulin dose or insulin pump failure) were the most common precipitating factors. 6 of 23 events of DKA in the dapagliflozin 5 mg group occurred in patients with blood glucose in the euglycaemic range (< 14 mmol/L or 250 mg/dL).

Urinary tract infections

In the 13-study safety pool, urinary tract infections were more frequently reported for dapagliflozin 10 mg compared to placebo (4.7% versus 3.5%, respectively; see section 4.4). Most infections were mild to moderate, and subjects responded to an initial course of standard treatment and rarely resulted in discontinuation from dapagliflozin treatment. These infections were more frequent in females, and subjects with a prior history were more likely to have a recurrent infection.

In the DECLARE study, serious events of urinary tract infections were reported less frequently for dapagliflozin 10 mg compared with placebo, 79 (0.9%) events versus 109 (1.3%) events, respectively.

In the DAPA-HF study, the numbers of patients with serious adverse events of urinary tract infections were 14 (0.6%) in the dapagliflozin group and 17 (0.7%) in the placebo group. There were 5 (0.2%) patients with adverse events leading to discontinuations due to urinary tract infections in each of the dapagliflozin and placebo groups.

Increased creatinine

Adverse reactions related to increased creatinine were grouped (e.g. decreased renal creatinine clearance, renal impairment, increased blood creatinine and decreased glomerular filtration rate). In the 13-study safety pool, this grouping of reactions was reported in 3.2% and 1.8% of patients who received dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively. In patients with normal renal function or mild renal impairment (baseline eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²) this grouping of reactions were reported in 1.3% and 0.8% of patients who received dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively. These

reactions were more common in patients with baseline eGFR ≥ 30 and < 60 mL/min/1.73 m² (18.5% dapagliflozin 10 mg versus 9.3% placebo).

Further evaluation of patients who had renal-related adverse events showed that most had serum creatinine changes of ≤ 0.5 mg/dL from baseline. The increases in creatinine were generally transient during continuous treatment or reversible after discontinuation of treatment.

In the DECLARE study, including elderly patients and patients with renal impairment (eGFR less than 60 mL/min/1.73 m²), eGFR decreased over time in both treatment groups. At 1 year, mean eGFR was slightly lower, and at 4 years, mean eGFR was slightly higher in the dapagliflozin group compared with the placebo group.

In the DAPA-HF study, eGFR decreased over time in both the dapagliflozin group and the placebo group. The initial decrease in mean eGFR was -4.3 mL/min/1.73 m² in the dapagliflozin group and -1.1 mL/min/1.73 m² in the placebo group. At 20 months, change from baseline in eGFR was similar between the treatment groups: -5.3 mL/min/1.73 m² for dapagliflozin and -4.5 mL/min/1.73 m² for placebo.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via [the national reporting system listed in Appendix V](#).

4.9 Overdose

Dapagliflozin did not show any toxicity in healthy subjects at single oral doses up to 500 mg (50 times the maximum recommended human dose). These subjects had detectable glucose in the urine for a dose-related period of time (at least 5 days for the 500 mg dose), with no reports of dehydration, hypotension or electrolyte imbalance, and with no clinically meaningful effect on QTc interval. The incidence of hypoglycaemia was similar to placebo. In clinical studies where once-daily doses of up to 100 mg (10 times the maximum recommended human dose) were administered for 2 weeks in healthy subjects and type 2 diabetes subjects, the incidence of hypoglycaemia was slightly higher than placebo and was not dose-related. Rates of adverse events including dehydration or hypotension were similar to placebo, and there were no clinically meaningful dose-related changes in laboratory parameters, including serum electrolytes and biomarkers of renal function.

In the event of an overdose, appropriate supportive treatment should be initiated as dictated by the patient's clinical status. The removal of dapagliflozin by haemodialysis has not been studied.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, ATC code: A10BK01

Mechanism of action

Dapagliflozin is a highly potent (K_i : 0.55 nM), selective and reversible inhibitor of SGLT2.

Inhibition of SGLT2 by dapagliflozin reduces reabsorption of glucose from the glomerular filtrate in the proximal renal tubule with a concomitant reduction in sodium reabsorption leading to urinary excretion of glucose and osmotic diuresis. Dapagliflozin therefore increases the delivery of sodium to the distal tubule which is believed to increase tubuloglomerular feedback and reduce intraglomerular

pressure. This combined with osmotic diuresis leads to a reduction in volume overload, reduced blood pressure, and lower preload and afterload, which may have beneficial effects on cardiac remodelling. Other effects include an increase in haematocrit and reduction in body weight. The cardiac benefits of dapagliflozin are not solely dependent on the blood glucose-lowering effect and not limited to patients with diabetes as demonstrated in the DAPA-HF study.

Dapagliflozin improves both fasting and post-prandial plasma glucose levels by reducing renal glucose reabsorption leading to urinary glucose excretion. This glucose excretion (glucuretic effect) is observed after the first dose, is continuous over the 24-hour dosing interval and is sustained for the duration of treatment. The amount of glucose removed by the kidney through this mechanism is dependent upon the blood glucose concentration and GFR. Thus, in subjects with normal blood glucose, dapagliflozin has a low propensity to cause hypoglycaemia. Dapagliflozin does not impair normal endogenous glucose production in response to hypoglycaemia. Dapagliflozin acts independently of insulin secretion and insulin action. Improvement in homeostasis model assessment for beta cell function (HOMA beta-cell) has been observed in clinical studies with dapagliflozin.

The SGLT2 is selectively expressed in the kidney. Dapagliflozin does not inhibit other glucose transporters important for glucose transport into peripheral tissues and is > 1,400 times more selective for SGLT2 versus SGLT1, the major transporter in the gut responsible for glucose absorption.

Pharmacodynamic effects

Increases in the amount of glucose excreted in the urine were observed in healthy subjects and in subjects with type 2 diabetes mellitus following the administration of dapagliflozin. Approximately 70 g of glucose was excreted in the urine per day (corresponding to 280 kcal/day) at a dapagliflozin dose of 10 mg/day in subjects with type 2 diabetes mellitus for 12 weeks. Evidence of sustained glucose excretion was seen in subjects with type 2 diabetes mellitus given dapagliflozin 10 mg/day for up to 2 years.

This urinary glucose excretion with dapagliflozin also results in osmotic diuresis and increases in urinary volume in subjects with type 2 diabetes mellitus. Urinary volume increases in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with dapagliflozin 10 mg were sustained at 12 weeks and amounted to approximately 375 mL/day. The increase in urinary volume was associated with a small and transient increase in urinary sodium excretion that was not associated with changes in serum sodium concentrations.

Urinary uric acid excretion was also increased transiently (for 3-7 days) and accompanied by a sustained reduction in serum uric acid concentration. At 24 weeks, reductions in serum uric acid concentrations ranged from -48.3 to -18.3 micromoles/L (-0.87 to -0.33 mg/dL).

Clinical efficacy and safety

Type 2 diabetes mellitus

Both improvement of glycaemic control and reduction of cardiovascular morbidity and mortality are an integral part of the treatment of type 2 diabetes.

Fourteen double-blind, randomised, controlled clinical studies were conducted with 7,056 subjects with type 2 diabetes to evaluate the glycaemic efficacy and safety of Forxiga; 4,737 subjects in these studies were treated with dapagliflozin. Twelve studies had a treatment period of 24 weeks duration, 8 with long-term extensions ranging from 24 to 80 weeks (up to a total study duration of 104 weeks), one study had a 28-week treatment period, and one study was 52 weeks in duration with long-term extensions of 52 and 104 weeks (total study duration of 208 weeks). Mean duration of diabetes ranged from 1.4 to 16.9 years. Fifty percent (50%) had mild renal impairment and 11% had moderate renal impairment. Fifty-one percent (51%) of the subjects were men, 84% were White, 8% were Asian, 4% were Black and 4% were of other racial groups. Eighty-one percent (81%) of the subjects had a

body mass index (BMI) ≥ 27 . Furthermore, two 12-week, placebo-controlled studies were conducted in patients with inadequately controlled type 2 diabetes and hypertension.

A cardiovascular outcomes study (DECLARE) was conducted with dapagliflozin 10 mg compared with placebo in 17,160 patients with type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease to evaluate the effect on cardiovascular and renal events.

Glycaemic control

Monotherapy

A double-blind, placebo-controlled study of 24-week duration (with an additional extension period) was conducted to evaluate the safety and efficacy of monotherapy with Forxiga in subjects with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. Once-daily treatment with dapagliflozin resulted in statistically significant ($p < 0.0001$) reductions in HbA1c compared to placebo (Table 3).

In the extension period, HbA1c reductions were sustained through week 102 (-0.61%, and -0.17% adjusted mean change from baseline for dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively).

Table 3. Results at week 24 (LOCF^a) of a placebo-controlled study of dapagliflozin as monotherapy

	Monotherapy	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	8.01	7.79
Change from baseline ^c	-0.89	-0.23
Difference from placebo ^c (95% CI)	-0.66* (-0.96, -0.36)	
Subjects (%) achieving: HbA1c < 7%		
Adjusted for baseline	50.8 [§]	31.6
Body weight (kg)		
Baseline (mean)	94.13	88.77
Change from baseline ^c	-3.16	-2.19
Difference from placebo ^c (95% CI)	-0.97 (-2.20, 0.25)	

^aLOCF: Last observation (prior to rescue for rescued subjects) carried forward

^bAll randomised subjects who took at least one dose of double-blind study medicinal product during the short-term double-blind period

^cLeast squares mean adjusted for baseline value

*p-value < 0.0001 versus placebo

[§]Not evaluated for statistical significance as a result of the sequential testing procedure for secondary end points

Add-on combination therapy

In a 52-week, active-controlled non-inferiority study (with 52- and 104-week extension periods), Forxiga was evaluated as add-on therapy to metformin compared with a sulphonylurea (glipizide) as add-on therapy to metformin in subjects with inadequate glycaemic control (HbA1c > 6.5% and $\leq 10\%$). The results showed a similar mean reduction in HbA1c from baseline to week 52, compared to glipizide, thus demonstrating non-inferiority (Table 4). At week 104, adjusted mean change from baseline in HbA1c was -0.32% for dapagliflozin and -0.14% for glipizide. At week 208, adjusted mean change from baseline in HbA1c was -0.10% for dapagliflozin and 0.20% for glipizide. At 52, 104 and 208 weeks, a significantly lower proportion of subjects in the group treated with dapagliflozin (3.5%, 4.3% and 5.0%, respectively) experienced at least one event of hypoglycaemia compared to the group treated with glipizide (40.8%, 47.0% and 50.0%, respectively). The proportion of subjects remaining in the study at week 104 and week 208 was 56.2% and 39.7% for the group treated with dapagliflozin and 50.0% and 34.6% for the group treated with glipizide.

Table 4. Results at week 52 (LOCF^a) in an active-controlled study comparing dapagliflozin to glipizide as add-on to metformin

Parameter	Dapagliflozin + metformin	Glipizide + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	7.69	7.74
Change from baseline ^c	-0.52	-0.52
Difference from glipizide + metformin ^c (95% CI)	0.00 ^d (-0.11, 0.11)	
Body weight (kg)		
Baseline (mean)	88.44	87.60
Change from baseline ^c	-3.22	1.44
Difference from glipizide + metformin ^c (95% CI)	-4.65* (-5.14, -4.17)	

^aLOCF: Last observation carried forward

^bRandomised and treated subjects with baseline and at least 1 post-baseline efficacy measurement

^cLeast squares mean adjusted for baseline value

^dNon-inferior to glipizide + metformin

*p-value < 0.0001

Dapagliflozin as an add-on with either metformin, glimepiride, metformin and a sulphonylurea, sitagliptin (with or without metformin) or insulin resulted in statistically significant reductions in HbA1c at 24 weeks compared with subjects receiving placebo (p < 0.0001; Tables 5, 6 and 7).

The reductions in HbA1c observed at week 24 were sustained in add-on combination studies (glimepiride and insulin) with 48-week data (glimepiride) and up to 104-week data (insulin). At week 48 when added to sitagliptin (with or without metformin), the adjusted mean change from baseline for dapagliflozin 10 mg and placebo was -0.30% and 0.38%, respectively. For the add-on to metformin study, HbA1c reductions were sustained through week 102 (-0.78% and 0.02% adjusted mean change from baseline for 10 mg and placebo, respectively). At week 104 for insulin (with or without additional oral glucose-lowering medicinal products), the HbA1c reductions were -0.71% and -0.06% adjusted mean change from baseline for dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively. At weeks 48 and 104, the insulin dose remained stable compared to baseline in subjects treated with dapagliflozin 10 mg at an average dose of 76 IU/day. In the placebo group there was a mean increase of 10.5 IU/day and 18.3 IU/day from baseline (mean average dose of 84 and 92 IU/day) at weeks 48 and 104, respectively. The proportion of subjects remaining in the study at week 104 was 72.4% for the group treated with dapagliflozin 10 mg and 54.8% for the placebo group.

Table 5. Results of 24-week (LOCF^a) placebo-controlled studies of dapagliflozin in add-on combination with metformin or sitagliptin (with or without metformin)

	Add-on combination			
	Metformin ¹		DPP-4 inhibitor (sitagliptin ²) ± metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Baseline (mean)	7.92	8.11	7.90	7.97
Change from baseline ^c	-0.84	-0.30	-0.45	0.04
Difference from placebo ^c	-0.54*		-0.48*	
(95% CI)	(-0.74, -0.34)		(-0.62, -0.34)	
Subjects (%) achieving: HbA1c < 7%				
Adjusted for baseline	40.6**	25.9		
Body weight (kg)				
Baseline (mean)	86.28	87.74	91.02	89.23
Change from baseline ^c	-2.86	-0.89	-2.14	-0.26
Difference from placebo ^c	-1.97*		-1.89*	
(95% CI)	(-2.63, -1.31)		(-2.37, -1.40)	

¹Metformin ≥ 1500 mg/day;

²sitagliptin 100 mg/day

^aLOCF: Last observation (prior to rescue for rescued subjects) carried forward

^bAll randomised subjects who took at least one dose of double-blind study medicinal product during the short-term double-blind period

^cLeast squares mean adjusted for baseline value

*p-value < 0.0001 versus placebo + oral glucose-lowering medicinal product

**p-value < 0.05 versus placebo + oral glucose-lowering medicinal product

Table 6. Results of 24-week placebo-controlled studies of dapagliflozin in add-on combination with sulphonylurea (glimepiride) or metformin and a sulphonylurea

	Add-on combination			
	Sulphonylurea (glimepiride ¹)		Sulphonylurea + metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Baseline (mean)	8.07	8.15	8.08	8.24
Change from baseline ^c	-0.82	-0.13	-0.86	-0.17
Difference from placebo ^c (95% CI)	-0.68* (-0.86, -0.51)		-0.69* (-0.89, -0.49)	
Subjects (%) achieving: HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Adjusted for baseline	31.7*	13.0	31.8*	11.1
Body weight (kg) (LOCF)^d				
Baseline (mean)	80.56	80.94	88.57	90.07
Change from baseline ^c	-2.26	-0.72	-2.65	-0.58
Difference from placebo ^c (95% CI)	-1.54* (-2.17, -0.92)		-2.07* (-2.79, -1.35)	

¹glimepiride 4 mg/day;

²Metformin (immediate- or extended-release formulations) ≥1500 mg/day plus maximum tolerated dose, which must be at least half maximum dose, of a sulphonylurea for at least 8 weeks prior to enrolment.

^aRandomised and treated patients with baseline and at least 1 post-baseline efficacy measurement.

^bColumns 1 and 2, HbA1c analysed using LOCF (see footnote d); Columns 3 and 4, HbA1c analysed using LRM (see footnote e)

^cLeast squares mean adjusted for baseline value

^dLOCF: Last observation (prior to rescue for rescued subjects) carried forward

^eLRM: Longitudinal repeated measures analysis

*p-value < 0.0001 versus placebo + oral glucose-lowering medicinal product(s)

Table 7. Results at week 24 (LOCF^a) in a placebo-controlled study of dapagliflozin in combination with insulin (alone or with oral glucose-lowering medicinal products)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± oral glucose-lowering medicinal products²	Placebo + insulin ± oral glucose-lowering medicinal products²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	8.58	8.46
Change from baseline ^c	-0.90	-0.30
Difference from placebo ^c (95% CI)	-0.60* (-0.74, -0.45)	
Body weight (kg)		
Baseline (mean)	94.63	94.21
Change from baseline ^c	-1.67	0.02
Difference from placebo ^c (95% CI)	-1.68* (-2.19, -1.18)	
Mean daily insulin dose (IU)¹		
Baseline (mean)	77.96	73.96
Change from baseline ^c	-1.16	5.08
Difference from placebo ^c (95% CI)	-6.23* (-8.84, -3.63)	
Subjects with mean daily insulin dose reduction of at least 10% (%)	19.7**	11.0

^aLOCF: Last observation (prior to or on the date of the first insulin up-titration, if needed) carried forward

^bAll randomised subjects who took at least one dose of double-blind study medicinal product during the short-term double-blind period

^cLeast squares mean adjusted for baseline value and presence of oral glucose-lowering medicinal product

*p-value < 0.0001 versus placebo + insulin ± oral glucose-lowering medicinal product

**p-value < 0.05 versus placebo + insulin ± oral glucose-lowering medicinal product

¹Up-titration of insulin regimens (including short-acting, intermediate, and basal insulin) was only allowed if subjects met pre-defined FPG criteria.

²Fifty percent of subjects were on insulin monotherapy at baseline; 50% were on 1 or 2 oral glucose-lowering medicinal product(s) in addition to insulin: Of this latter group, 80% were on metformin alone, 12% were on metformin plus sulphonylurea therapy, and the rest were on other oral glucose-lowering medicinal products.

In combination with metformin in drug-naïve patients

A total of 1,236 drug-naïve patients with inadequately controlled type 2 diabetes (HbA1c ≥ 7.5% and ≤ 12%) participated in two active-controlled studies of 24 weeks duration to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin (5 mg or 10 mg) in combination with metformin in drug-naïve patients versus therapy with the monocomponents.

Treatment with dapagliflozin 10 mg in combination with metformin (up to 2000 mg per day) provided significant improvements in HbA1c compared to the individual components (Table 8), and led to greater reductions in fasting plasma glucose (FPG) (compared to the individual components) and body weight (compared to metformin).

Table 8. Results at week 24 (LOCF^a) in an active-controlled study of dapagliflozin and metformin combination therapy in drug-naïve patients

	Dapagliflozin 10 mg +	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
Parameter	metformin		
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	9.10	9.03	9.03
Change from baseline ^c	-1.98	-1.45	-1.44
Difference from dapagliflozin ^c (95% CI)	-0.53* (-0.74, -0.32)		
Difference from metformin ^c (95% CI)	-0.54* (-0.75, -0.33)	-0.01 (-0.22, 0.20)	

^aLOCF: last observation (prior to rescue for rescued patients) carried forward.

^bAll randomised patients who took at least one dose of double-blind study medicinal product during the short-term double-blind period.

^cLeast squares mean adjusted for baseline value.

*p-value <0.0001.

Combination therapy with prolonged-release exenatide

In a 28-week, double-blind, active comparator-controlled study, the combination of dapagliflozin and prolonged-release exenatide (a GLP-1 receptor agonist) was compared to dapagliflozin alone and prolonged-release exenatide alone in subjects with inadequate glycaemic control on metformin alone (HbA1c $\geq$ 8% and $\leq$ 12%). All treatment groups had a reduction in HbA1c compared to baseline. The combination treatment with dapagliflozin 10 mg and prolonged-release exenatide group showed superior reductions in HbA1c from baseline compared to dapagliflozin alone and prolonged-release exenatide alone (Table 9).

Table 9. Results of one 28-week study of dapagliflozin and prolonged-release exenatide versus dapagliflozin alone and prolonged-release exenatide alone, in combination with metformin (intent to treat patients)

	Dapagliflozin 10 mg QD +	Dapagliflozin 10 mg QD +	Prolonged-release exenatide 2 mg QW +
Parameter	prolonged-release exenatide 2 mg QW	placebo QW	placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	9.29	9.25	9.26
Change from baseline ^a	-1.98	-1.39	-1.60
Mean difference in change from baseline between combination and single medicinal product (95% CI)		-0.59* (-0.84, -0.34)	-0.38** (-0.63, -0.13)
Subjects (%) achieving HbA1c < 7%	44.7	19.1	26.9
Body weight (kg)			
Baseline (mean)	92.13	90.87	89.12
Change from baseline ^a	-3.55	-2.22	-1.56
Mean difference in change from baseline between combination and single medicinal product (95% CI)		-1.33* (-2.12, -0.55)	-2.00* (-2.79, -1.20)

QD=once daily, QW=once weekly, N=number of patients, CI=confidence interval.

^aAdjusted least squares means (LS Means) and treatment group difference(s) in the change from baseline values at week 28 are modelled using a mixed model with repeated measures (MMRM) including treatment, region, baseline HbA1c stratum (< 9.0% or ≥ 9.0%), week, and treatment by week interaction as fixed factors, and baseline value as a covariate.

*p < 0.001, **p < 0.01.

P-values are all adjusted p-values for multiplicity.

Analyses exclude measurements post rescue therapy and post premature discontinuation of study medicinal product.

Fasting plasma glucose

Treatment with dapagliflozin 10 mg as a monotherapy or as an add-on to either metformin, glimepiride, metformin and a sulphonylurea, sitagliptin (with or without metformin) or insulin resulted in statistically significant reductions in FPG (-1.90 to -1.20 mmol/L [-34.2 to -21.7 mg/dL]) compared to placebo (-0.33 to 0.21 mmol/L [-6.0 to 3.8 mg/dL]). This effect was observed at week 1 of treatment and maintained in studies extended through week 104.

Combination therapy of dapagliflozin 10 mg and prolonged-release exenatide resulted in significantly greater reductions in FPG at week 28: -3.66 mmol/L (-65.8 mg/dL), compared to -2.73 mmol/L (-49.2 mg/dL) for dapagliflozin alone (p < 0.001) and -2.54 mmol/L (-45.8 mg/dL) for exenatide alone (p < 0.001).

In a dedicated study in diabetic patients with an eGFR ≥ 45 to < 60 mL/min/1.73 m², treatment with dapagliflozin demonstrated reductions in FPG at week 24: -1.19 mmol/L (-21.46 mg/dL) compared to -0.27 mmol/L (-4.87 mg/dL) for placebo (p=0.001).

Post-prandial glucose

Treatment with dapagliflozin 10 mg as an add-on to glimepiride resulted in statistically significant reductions in 2-hour post-prandial glucose at 24 weeks that were maintained up to week 48.

Treatment with dapagliflozin 10 mg as an add-on to sitagliptin (with or without metformin) resulted in reductions in 2-hour post-prandial glucose at 24 weeks that were maintained up to week 48.

Combination therapy of dapagliflozin 10 mg and prolonged-release exenatide resulted in significantly greater reductions in 2-hour post-prandial glucose at week 28 compared to either medicinal product alone.

Body weight

Dapagliflozin 10 mg as an add-on to metformin, glimepiride, metformin and a sulphonylurea, sitagliptin (with or without metformin) or insulin resulted in statistically significant body weight reduction at 24 weeks (p < 0.0001, Tables 5 and 6). These effects were sustained in longer-term studies. At 48 weeks, the difference for dapagliflozin as add-on to sitagliptin (with or without metformin) compared with placebo was -2.22 kg. At 102 weeks, the difference for dapagliflozin as add-on to metformin compared with placebo, or as add-on to insulin compared with placebo was -2.14 and -2.88 kg, respectively.

As an add-on therapy to metformin in an active-controlled non-inferiority study, dapagliflozin resulted in a statistically significant body weight reduction compared with glipizide of -4.65 kg at 52 weeks (p < 0.0001, Table 4) that was sustained at 104 and 208 weeks (-5.06 kg and -4.38 kg, respectively).

The combination of dapagliflozin 10 mg and prolonged-release exenatide demonstrated significantly greater weight reductions compared to either medicinal product alone (Table 9).

A 24-week study in 182 diabetic subjects using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) to evaluate body composition demonstrated reductions with dapagliflozin 10 mg plus metformin compared with placebo plus metformin, respectively, in body weight and body fat mass as measured by DXA rather than lean tissue or fluid loss. Treatment with Forxiga plus metformin showed a numerical decrease in visceral adipose tissue compared with placebo plus metformin treatment in a magnetic resonance imaging substudy.

Blood pressure

In a pre-specified pooled analysis of 13 placebo-controlled studies, treatment with dapagliflozin 10 mg resulted in a systolic blood pressure change from baseline of -3.7 mmHg and diastolic blood pressure of -1.8 mmHg versus -0.5 mmHg systolic and -0.5 mmHg diastolic blood pressure for placebo group at week 24. Similar reductions were observed up to 104 weeks.

Combination therapy of dapagliflozin 10 mg and prolonged-release exenatide resulted in a significantly greater reduction in systolic blood pressure at week 28 (-4.3 mmHg) compared to dapagliflozin alone (-1.8 mmHg, $p < 0.05$) and prolonged-release exenatide alone (-1.2 mmHg, $p < 0.01$).

In two 12-week, placebo-controlled studies a total of 1,062 patients with inadequately controlled type 2 diabetes and hypertension (despite pre-existing stable treatment with an ACE-I or ARB in one study and an ACE-I or ARB plus one additional antihypertensive treatment in another study) were treated with dapagliflozin 10 mg or placebo. At week 12 for both studies, dapagliflozin 10 mg plus usual antidiabetic treatment provided improvement in HbA1c and decreased the placebo-corrected systolic blood pressure on average by 3.1 and 4.3 mmHg, respectively.

In a dedicated study in diabetic patients with an $\text{eGFR} \geq 45$ to < 60 mL/min/1.73 m², treatment with dapagliflozin demonstrated reductions in seated systolic blood pressure at week 24: -4.8 mmHg compared to -1.7 mmHg for placebo ($p < 0.05$).

Glycaemic control in patients with moderate renal impairment CKD 3A ($\text{eGFR} \geq 45$ to < 60 mL/min/1.73 m²)

The efficacy of dapagliflozin was assessed in a dedicated study in diabetic patients with an $\text{eGFR} \geq 45$ to < 60 mL/min/1.73 m² who had inadequate glycaemic control on usual care. Treatment with dapagliflozin resulted in reductions in HbA1c and body weight compared with placebo (Table 10).

Table 10. Results at week 24 of a placebo-controlled study of dapagliflozin in diabetic patients with an $\text{eGFR} \geq 45$ to < 60 mL/min/1.73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	8.35	8.03
Change from baseline ^b	-0.37	-0.03
Difference from placebo ^b (95% CI)	-0.34* (-0.53, -0.15)	
Body weight (kg)		
Baseline (mean)	92.51	88.30
Percent change from baseline ^c	-3.42	-2.02
Difference in percent change from placebo ^c (95% CI)	-1.43* (-2.15, -0.69)	

^a Metformin or metformin hydrochloride were part of the usual care in 69.4% and 64.0% of the patients for the dapagliflozin and placebo groups, respectively.

^b Least squares mean adjusted for baseline value

^c Derived from least squares mean adjusted for baseline value

* $p < 0.001$

Patients with baseline HbA1c $\geq 9\%$

In a pre-specified analysis of subjects with baseline HbA1c $\geq 9.0\%$, treatment with dapagliflozin 10 mg resulted in statistically significant reductions in HbA1c at week 24 as a monotherapy (adjusted mean change from baseline: -2.04% and 0.19% for dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively) and as an add-on to metformin (adjusted mean change from baseline: -1.32% and -0.53% for dapagliflozin and placebo, respectively).

Cardiovascular and renal outcomes

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) was an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study conducted to determine the effect of dapagliflozin compared with placebo on cardiovascular outcomes when added to current background therapy. All patients had type 2 diabetes mellitus and either at least two additional cardiovascular risk factors (age ≥ 55 years in men or ≥ 60 years in women and one or more of dyslipidaemia, hypertension or current tobacco use) or established cardiovascular disease.

Of 17,160 randomised patients, 6,974 (40.6%) had established cardiovascular disease and 10,186 (59.4%) did not have established cardiovascular disease. 8,582 patients were randomised to dapagliflozin 10 mg and 8,578 to placebo, and were followed for a median of 4.2 years.

The mean age of the study population was 63.9 years, 37.4% were female. In total, 22.4% had had diabetes for ≤ 5 years, mean duration of diabetes was 11.9 years. Mean HbA1c was 8.3% and mean BMI was 32.1 kg/m².

At baseline, 10.0% of patients had a history of heart failure. Mean eGFR was 85.2 mL/min/1.73 m², 7.4% of patients had eGFR < 60 mL/min/1.73 m², and 30.3% of patients had micro- or macroalbuminuria (urine albumin to creatinine ratio [UACR] ≥ 30 to ≤ 300 mg/g or > 300 mg/g, respectively).

Most patients (98%) used one or more diabetic medicinal products at baseline, including metformin (82%), insulin (41%) and sulfonylurea (43%).

The primary endpoints were time to first event of the composite of cardiovascular death, myocardial infarction or ischaemic stroke (MACE) and time to first event of the composite of hospitalisation for heart failure or cardiovascular death. The secondary endpoints were a renal composite endpoint and all-cause mortality.

Major adverse cardiovascular events

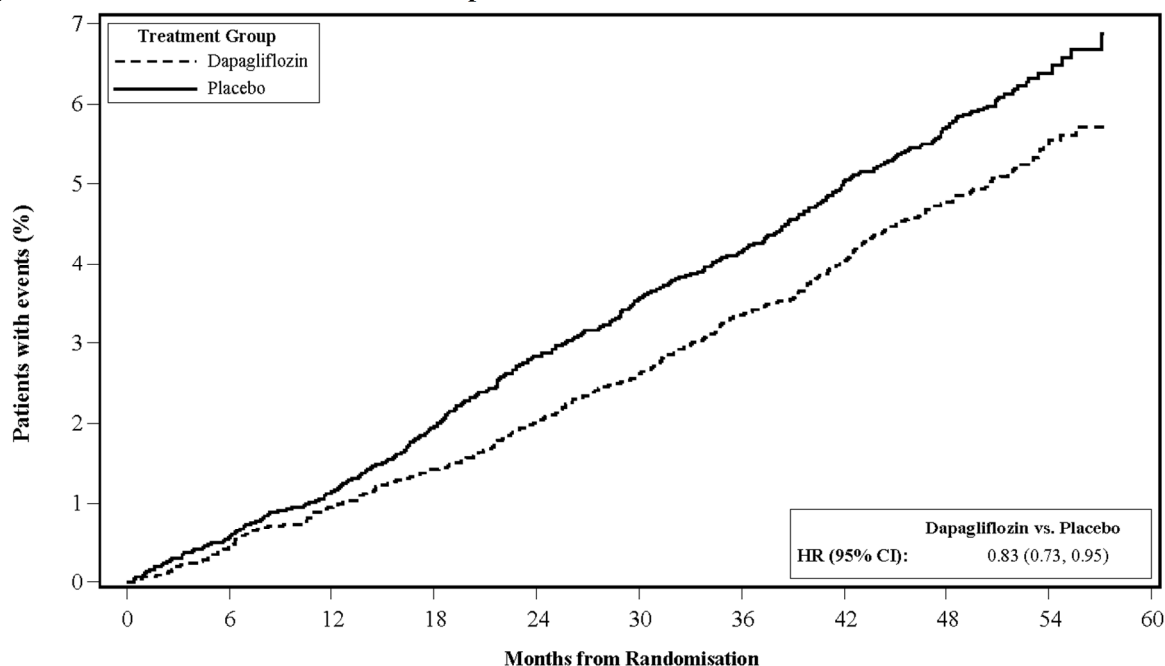
Dapagliflozin 10 mg demonstrated non-inferiority versus placebo for the composite of cardiovascular death, myocardial infarction or ischaemic stroke (one-sided $p < 0.001$).

Heart failure or cardiovascular death

Dapagliflozin 10 mg demonstrated superiority versus placebo in preventing the composite of hospitalisation for heart failure or cardiovascular death (Figure 1). The difference in treatment effect was driven by hospitalisation for heart failure, with no difference in cardiovascular death (Figure 2).

The treatment benefit of dapagliflozin over placebo was observed both in patients with and without established cardiovascular disease, with and without heart failure at baseline, and was consistent across key subgroups, including age, gender, renal function (eGFR) and region.

Figure 1: Time to first occurrence of hospitalisation for heart failure or cardiovascular death



Patients at risk

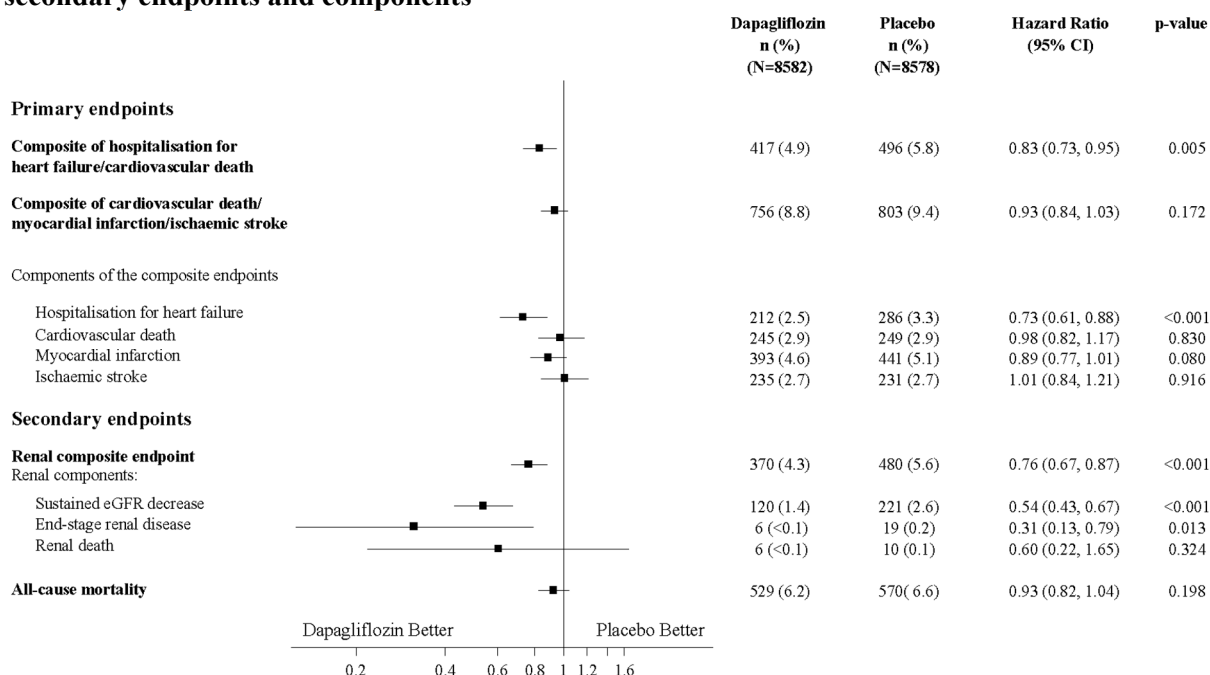
Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Patients at risk is the number of patients at risk at the beginning of the period.

HR=Hazard ratio CI=Confidence interval.

Results on primary and secondary endpoints are displayed in Figure 2. Superiority of dapagliflozin over placebo was not demonstrated for MACE ($p=0.172$). The renal composite endpoint and all-cause mortality were therefore not tested as part of the confirmatory testing procedure.

Figure 2: Treatment effects for the primary composite endpoints and their components, and the secondary endpoints and components



Renal composite endpoint defined as: sustained confirmed $\geq 40\%$ decrease in eGFR to eGFR <60 mL/min/1.73 m² and/or end-stage renal disease (dialysis ≥ 90 days or kidney transplantation, sustained confirmed eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) and/or renal or cardiovascular death.

p-values are two-sided. p-values for the secondary endpoints and for single components are nominal. Time to first event was analysed in a Cox proportional hazards model. The number of first events for the single components are the actual number of first events for each component and does not add up to the number of events in the composite endpoint.
CI=confidence interval.

Nephropathy

Dapagliflozin reduced the incidence of events of the composite of confirmed sustained eGFR decrease, end-stage renal disease, renal or cardiovascular death. The difference between groups was driven by reductions in events of the renal components; sustained eGFR decrease, end-stage renal disease and renal death (Figure 2).

The hazard ratio (HR) for time to nephropathy (sustained eGFR decrease, end-stage renal disease and renal death) was 0.53 (95% CI 0.43, 0.66) for dapagliflozin versus placebo.

In addition, dapagliflozin reduced the new onset of sustained albuminuria (HR 0.79 [95% CI 0.72, 0.87]) and led to greater regression of macroalbuminuria (HR 1.82 [95% CI 1.51, 2.20]) compared with placebo.

Type 1 diabetes mellitus

Dapagliflozin as an adjunct to adjustable insulin was studied in two 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled clinical studies with a 28-week extension to evaluate the efficacy and safety in adult patients with type 1 diabetes mellitus and inadequate glycaemic control (defined as HbA1c $\geq 7.5\%$) on insulin alone. Following an 8-week lead-in period to optimise each patient's diabetes management (glycaemic control including hyperglycaemia and hypoglycaemia, diet and exercise patterns), a total of 1,646 patients with HbA1c $\geq 7.5\%$ and $\leq 10.5\%$ were randomised to 5 mg dapagliflozin once daily, 10 mg dapagliflozin once daily or placebo once daily. Throughout the study, insulin dose was adjusted as deemed appropriate.

Glycaemic control

At week 24, treatment with dapagliflozin once daily provided statistically significant improvements in HbA1c compared with placebo (Table 11). This finding was consistent across subgroups. At week 52, adjusted mean changes from baseline in HbA1c relative to placebo were -0.33% and -0.20% for patients treated with dapagliflozin 5 mg, in the two studies, respectively. Treatment with dapagliflozin was not associated with an increase in percentage of patients with hypoglycaemic events compared with placebo. The number of patients with severe hypoglycaemia was balanced across treatment groups (6.9% and 7.5% at week 24 in the dapagliflozin 5 mg and placebo groups, respectively).

The percentage of patients achieving $\geq 0.5\%$ reductions in HbA1c without severe hypoglycaemia was significantly higher in patients treated with dapagliflozin compared with placebo (Table 11).

Table 11. Results at week 24 of two placebo-controlled clinical studies of dapagliflozin as an adjunct to insulin in adults with type 1 diabetes mellitus

Efficacy parameter	Study MB102229		Study MB102230	
	Dapagliflozin 5 mg + insulin	Placebo + insulin	Dapagliflozin 5 mg + insulin	Placebo + insulin
	N=259	N=260	N=271	N=272
HbA1c (%)				
Baseline (mean)	8.52	8.50	8.45	8.40
Change from baseline	-0.45	-0.03	-0.34	0.03
Difference from placebo	-0.42*		-0.37*	
95% CI	(-0.56, -0.28)		(-0.49, -0.26)	

	Study MB102229		Study MB102230	
Efficacy parameter	Dapagliflozin 5 mg + insulin	Placebo + insulin	Dapagliflozin 5 mg + insulin	Placebo + insulin
Subjects (%) achieving ≥ 0.5% reductions in HbA1c without severe hypoglycaemia	49.6*	25.3	39.5*	20.1
Body weight (kg)				
Baseline (mean)	81.67	84.42	79.22	79.03
Change from baseline	-2.84	0.15	-2.50	0.06
Difference from placebo	-2.96*		-2.56*	
95% CI	(-3.63, -2.28)		(-3.12, -2.00)	

* p < 0.0001 versus placebo

Blood glucose variability

The adjusted mean changes for dapagliflozin 5 mg relative to placebo in the mean amplitude of glucose excursion from baseline to week 24 were -0.96 mmol/L (-17.30 mg/dL) and -0.55 mmol/L (-9.85 mg/dL) in the two studies, respectively (p < 0.0001).

Statistically significant increases in the percentage of glucose readings falling within the range of > 3.9 mmol/L to ≤ 10 mmol/L (> 70 mg/dL to ≤ 180 mg/dL) from baseline to week 24 for dapagliflozin 5 mg relative to placebo were +9.11% and +9.02% in the two studies, respectively (p < 0.0001). This increase was not accompanied by any increase in the percentage of 24-hour glucose readings < 3.9 mmol/L (70 mg/dL).

Insulin dose

Statistically significant (p < 0.0001) differences in percent reduction of total insulin dose from baseline for dapagliflozin 5 mg relative to placebo at week 24 were -8.80% and -10.78% in the two studies, respectively.

Body weight

Statistically significant reductions in body weight were demonstrated for dapagliflozin compared with placebo (Table 11). Patients treated with dapagliflozin exhibited continuous weight loss over the 24-week period. At week 52, the adjusted mean changes in body weight from baseline for dapagliflozin 5 mg relative to placebo were -2.56 kg and -3.50 kg, in the two studies, respectively.

Heart failure

Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) was an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with heart failure (New York Heart Association [NYHA] functional class II-IV) with reduced ejection fraction (left ventricular ejection fraction [LVEF] ≤ 40%) to determine the effect of dapagliflozin compared with placebo, when added to background standard of care therapy, on the incidence of cardiovascular death and worsening heart failure.

Of 4,744 patients, 2,373 were randomised to dapagliflozin 10 mg and 2,371 to placebo and followed for a median of 18 months. The mean age of the study population was 66 years, 77% were male.

At baseline, 67.5% of the patients were classified as NYHA class II, 31.6% class III and 0.9% class IV, median LVEF was 32%, 56% of the heart failures were ischaemic, 36% were non-ischaemic and 8% were of unknown aetiology. In each treatment group, 42% of the patients had a history of type 2 diabetes mellitus, and an additional 3% of the patients in each group were classified as having type 2 diabetes mellitus based on a HbA1c ≥ 6.5% at both enrolment and randomisation. Patients were

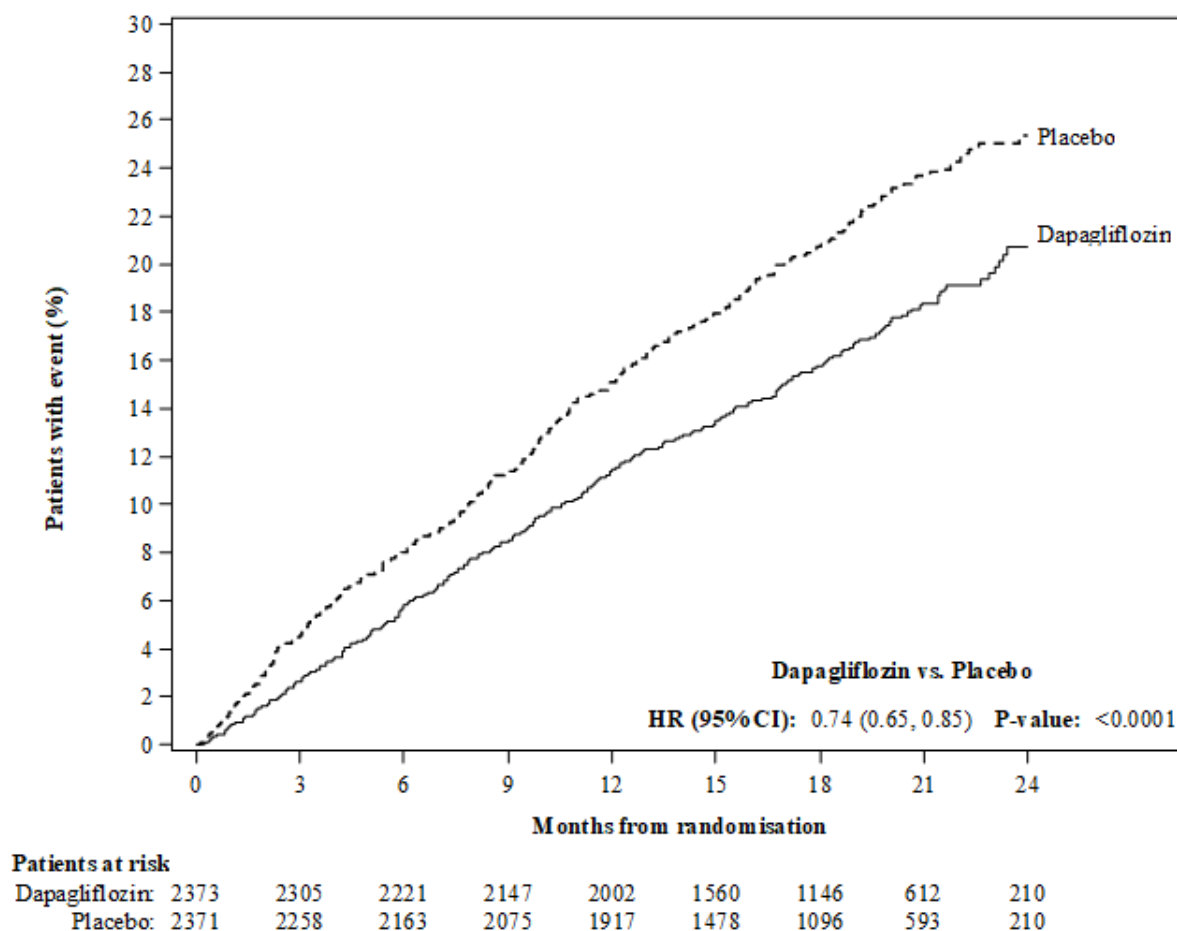
on standard of care therapy; 94% of patients were treated with ACE-I, ARB or angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI, 11%), 96% with beta-blocker, 71% with mineralocorticoid receptor antagonist (MRA), 93% with diuretic and 26% had an implantable device.

Patients with $\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ at enrolment were included in the study. The mean eGFR was $66 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, 41% of patients had $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ and 15% had $\text{eGFR} < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

Cardiovascular death and worsening heart failure

Dapagliflozin was superior to placebo in preventing the primary composite endpoint of cardiovascular death, hospitalisation for heart failure or urgent heart failure visit (HR 0.74 [95% CI 0.65, 0.85], $p < 0.0001$). The effect was observed early and was sustained throughout the duration of the study (Figure 3).

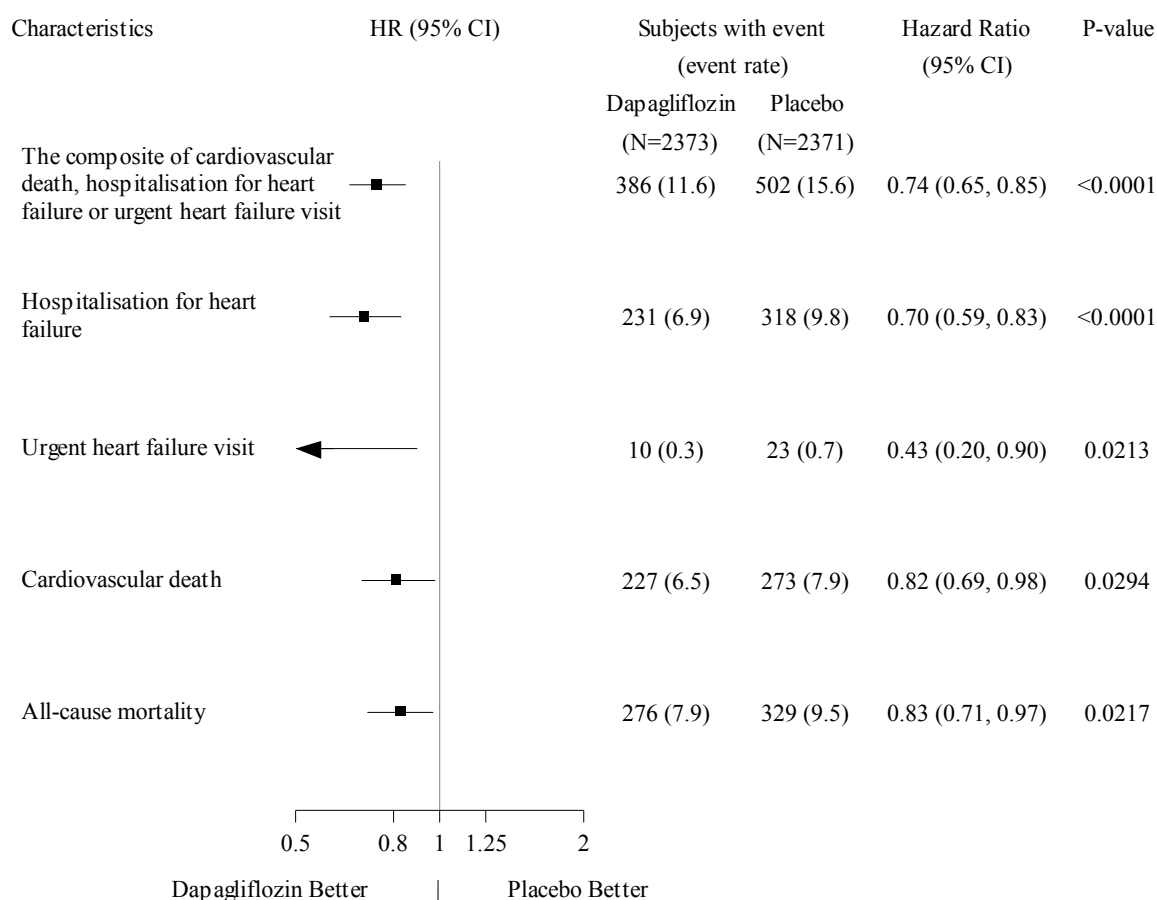
Figure 3: Time to first occurrence of the composite of cardiovascular death, hospitalisation for heart failure or urgent heart failure visit



An urgent heart failure visit was defined as an urgent, unplanned, assessment by a physician, e.g. in an Emergency Department, and requiring treatment for worsening heart failure (other than just an increase in oral diuretics). Patients at risk is the number of patients at risk at the beginning of the period.

All three components of the primary composite endpoint individually contributed to the treatment effect (Figure 4). There were few urgent heart failure visits.

Figure 4 Treatment effects for the primary composite endpoint, its components and all-cause mortality



An urgent heart failure visit was defined as an urgent, unplanned, assessment by a physician, e.g. in an Emergency Department, and requiring treatment for worsening heart failure (other than just an increase in oral diuretics). The number of first events for the single components are the actual number of first events for each component and does not add up to the number of events in the composite endpoint. Event rates are presented as the number of subjects with event per 100 patient years of follow-up. p-values for single components and all-cause mortality are nominal.

Dapagliflozin also reduced the total number of events of hospitalisations for heart failure (first and recurrent) and cardiovascular death; there were 567 events in the dapagliflozin group versus 742 events in the placebo group (Rate Ratio 0.75 [95% CI 0.65, 0.88]; p=0.0002).

The treatment benefit of dapagliflozin was observed in heart failure patients both with type 2 diabetes mellitus and without diabetes. Dapagliflozin reduced the primary composite endpoint of incidence of cardiovascular death and worsening heart failure with a HR of 0.75 (95% CI 0.63, 0.90) in patients with diabetes and 0.73 (95% CI 0.60, 0.88) in patients without diabetes.

The treatment benefit of dapagliflozin over placebo on the primary endpoint was also consistent across other key subgroups, including concomitant heart failure therapy, renal function (eGFR), age, gender, and region.

Patient reported outcome – heart failure symptoms

The treatment effect of dapagliflozin on heart failure symptoms was assessed by the Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), which quantifies heart failure symptom frequency and severity, including fatigue, peripheral oedema, dyspnoea and orthopnoea. The score ranges from 0 to 100, with higher scores representing better health status.

Treatment with dapagliflozin resulted in a statistically significant and clinically meaningful benefit over placebo in heart failure symptoms, as measured by change from baseline at Month 8 in the KCCQ-TSS, (Win Ratio 1.18 [95% CI 1.11, 1.26]; $p < 0.0001$). Both symptom frequency and symptom burden contributed to the results. Benefit was seen both in improving heart failure symptoms and in preventing deterioration of heart failure symptoms.

In responder analyses, the proportion of patients with a clinically meaningful improvement on the KCCQ-TSS from baseline at 8 months, defined as 5 points or more, was higher for the dapagliflozin treatment group compared with placebo. The proportion of patients with a clinically meaningful deterioration, defined as 5 points or more, was lower for the dapagliflozin treatment group compared to placebo. The benefits observed with dapagliflozin remained when applying more conservative cut-offs for larger clinically meaningful change (Table 12).

Table 12 Number and percent of patients with clinically meaningful improvement and deterioration on the KCCQ-TSS at 8 months

Change from baseline at 8 months:	Dapagliflozin 10 mg n ^a =2086	Placebo n ^a =2062		
<i>Improvement</i>	n (%) improved ^b	n (%) improved ^b	Odds ratio ^c (95% CI)	p-value ^f
≥ 5 points	933 (44.7)	794 (38.5)	1.14 (1.06, 1.22)	0.0002
≥ 10 points	689 (33.0)	579 (28.1)	1.13 (1.05, 1.22)	0.0018
≥ 15 points	474 (22.7)	406 (19.7)	1.10 (1.01, 1.19)	0.0300
<i>Deterioration</i>	n (%) deteriorated ^d	n (%) deteriorated ^d	Odds ratio ^e (95% CI)	p-value ^f
≥ 5 points	537 (25.7)	693 (33.6)	0.84 (0.78, 0.89)	<0.0001
≥ 10 points	395 (18.9)	506 (24.5)	0.85 (0.79, 0.92)	<0.0001

^a Number of patients with an observed KCCQ-TSS or who died prior to 8 months.

^b Number of patients who had an observed improvement of at least 5, 10 or 15 points from baseline. Patients who died prior to the given timepoint are counted as not improved.

^c For improvement, an odds ratio > 1 favours dapagliflozin 10 mg.

^d Number of patients who had an observed deterioration of at least 5 or 10 points from baseline. Patients who died prior to the given timepoint are counted as deteriorated.

^e For deterioration, an odds ratio < 1 favours dapagliflozin 10 mg.

^f p-values are nominal.

Nephropathy

There were few events of the renal composite endpoint (confirmed sustained ≥ 50% eGFR decrease, ESRD, or renal death); the incidence was 1.2% in the dapagliflozin group and 1.6% in the placebo group.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with dapagliflozin in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of type 2 diabetes mellitus and type 1 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with dapagliflozin in all subsets of the paediatric population in the prevention of cardiovascular events in patients with chronic heart failure (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Dapagliflozin was rapidly and well absorbed after oral administration. Maximum dapagliflozin plasma concentrations ($C_{\max}$) were usually attained within 2 hours after administration in the fasted state. Geometric mean steady-state dapagliflozin $C_{\max}$ and AUC_{τ} values following once daily 10 mg doses of dapagliflozin were 158 ng/mL and 628 ng h/mL, respectively. The absolute oral bioavailability of dapagliflozin following the administration of a 10 mg dose is 78%. Administration with a high-fat meal decreased dapagliflozin $C_{\max}$ by up to 50% and prolonged $T_{\max}$ by approximately 1 hour, but did not alter AUC as compared with the fasted state. These changes are not considered to be clinically meaningful. Hence, Forxiga can be administered with or without food.

Distribution

Dapagliflozin is approximately 91% protein bound. Protein binding was not altered in various disease states (e.g. renal or hepatic impairment). The mean steady-state volume of distribution of dapagliflozin was 118 liters.

Biotransformation

Dapagliflozin is extensively metabolised, primarily to yield dapagliflozin 3-O-glucuronide, which is an inactive metabolite. Dapagliflozin 3-O-glucuronide or other metabolites do not contribute to the glucose-lowering effects. The formation of dapagliflozin 3-O-glucuronide is mediated by UGT1A9, an enzyme present in the liver and kidney, and CYP-mediated metabolism was a minor clearance pathway in humans.

Elimination

The mean plasma terminal half-life ($t_{1/2}$) for dapagliflozin was 12.9 hours following a single oral dose of dapagliflozin 10 mg to healthy subjects. The mean total systemic clearance of dapagliflozin administered intravenously was 207 mL/min. Dapagliflozin and related metabolites are primarily eliminated via urinary excretion with less than 2% as unchanged dapagliflozin. After administration of a 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin dose, 96% was recovered, 75% in urine and 21% in faeces. In faeces, approximately 15% of the dose was excreted as parent drug.

Linearity

Dapagliflozin exposure increased proportional to the increment in dapagliflozin dose over the range of 0.1 to 500 mg and its pharmacokinetics did not change with time upon repeated daily dosing for up to 24 weeks.

Special populations

Renal impairment

At steady-state (20 mg once-daily dapagliflozin for 7 days), subjects with type 2 diabetes mellitus and mild, moderate or severe renal impairment (as determined by iothexol plasma clearance) had mean systemic exposures of dapagliflozin of 32%, 60% and 87% higher, respectively, than those of subjects with type 2 diabetes mellitus and normal renal function. The steady-state 24-hour urinary glucose excretion was highly dependent on renal function and 85, 52, 18 and 11 g of glucose/day was excreted by subjects with type 2 diabetes mellitus and normal renal function or mild, moderate or severe renal impairment, respectively. The impact of haemodialysis on dapagliflozin exposure is not known.

Hepatic impairment

In subjects with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh classes A and B), mean $C_{\max}$ and AUC of dapagliflozin were up to 12% and 36% higher, respectively, compared to healthy matched

control subjects. These differences were not considered to be clinically meaningful. In subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) mean $C_{\max}$ and AUC of dapagliflozin were 40% and 67% higher than matched healthy controls, respectively.

Elderly (≥ 65 years)

There is no clinically meaningful increase in exposure based on age alone in subjects up to 70 years old. However, an increased exposure due to age-related decrease in renal function can be expected. There are insufficient data to draw conclusions regarding exposure in patients > 70 years old.

Paediatric population

Pharmacokinetics in the paediatric population have not been studied.

Gender

The mean dapagliflozin AUC_{ss} in females was estimated to be about 22% higher than in males.

Race

There were no clinically relevant differences in systemic exposures between White, Black or Asian races.

Body weight

Dapagliflozin exposure was found to decrease with increased weight. Consequently, low-weight patients may have somewhat increased exposure and patients with high weight somewhat decreased exposure. However, the differences in exposure were not considered clinically meaningful.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and fertility. Dapagliflozin did not induce tumours in either mice or rats at any of the doses evaluated in two-year carcinogenicity studies.

Reproductive and developmental toxicity

Direct administration of dapagliflozin to weanling juvenile rats and indirect exposure during late pregnancy (time periods corresponding to the second and third trimesters of pregnancy with respect to human renal maturation) and lactation are each associated with increased incidence and/or severity of renal pelvic and tubular dilatations in progeny.

In a juvenile toxicity study, when dapagliflozin was dosed directly to young rats from postnatal day 21 until postnatal day 90, renal pelvic and tubular dilatations were reported at all dose levels; pup exposures at the lowest dose tested were ≥ 15 times the maximum recommended human dose. These findings were associated with dose-related increases in kidney weight and macroscopic kidney enlargement observed at all doses. The renal pelvic and tubular dilatations observed in juvenile animals did not fully reverse within the approximate 1-month recovery period.

In a separate study of pre- and postnatal development, maternal rats were dosed from gestation day 6 through postnatal day 21, and pups were indirectly exposed *in utero* and throughout lactation. (A satellite study was conducted to assess dapagliflozin exposures in milk and pups.) Increased incidence or severity of renal pelvic dilatation was observed in adult offspring of treated dams, although only at the highest dose tested (associated maternal and pup dapagliflozin exposures were 1,415 times and 137 times, respectively, the human values at the maximum recommended human dose). Additional developmental toxicity was limited to dose-related reductions in pup body weights, and observed only at doses ≥ 15 mg/kg/day (associated with pup exposures that are ≥ 29 times the human values at the maximum recommended human dose). Maternal toxicity was evident only at the highest dose tested, and limited to transient reductions in body weight and food consumption at dose. The no observed adverse effect level (NOAEL) for developmental toxicity, the lowest dose tested, is associated with a

maternal systemic exposure multiple that is approximately 19 times the human value at the maximum recommended human dose.

In additional studies of embryo-foetal development in rats and rabbits, dapagliflozin was administered for intervals coinciding with the major periods of organogenesis in each species. Neither maternal nor developmental toxicities were observed in rabbits at any dose tested; the highest dose tested is associated with a systemic exposure multiple of approximately 1,191 times the maximum recommended human dose. In rats, dapagliflozin was neither embryolethal nor teratogenic at exposures up to 1,441 times the maximum recommended human dose.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose (E460i)
Lactose
Crospovidone (E1202)
Silicon dioxide (E551)
Magnesium stearate (E470b)

Film-coating

Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talc (E553b)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Alu/Alu blister
Pack sizes of 14, 28 and 98 film-coated tablets in non-perforated calendar blisters.
Pack sizes of 30x1 and 90x1 film-coated tablets in perforated unit dose blisters.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/795/001 14 film-coated tablets
EU/1/12/795/002 28 film-coated tablets
EU/1/12/795/003 98 film-coated tablets
EU/1/12/795/004 30 x 1 (unit dose) film-coated tablets
EU/1/12/795/005 90 x 1 (unit dose) film-coated tablets

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 12 November 2012
Date of latest renewal: 28 August 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Forxiga 10 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains dapagliflozin propanediol monohydrate equivalent to 10 mg dapagliflozin.

Excipient with known effect

Each 10 mg tablet contains 50 mg of lactose anhydrous.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Yellow, biconvex, approximately 1.1 x 0.8 cm diagonally diamond-shaped, film-coated tablets with “10” engraved on one side and “1428” engraved on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Type 2 diabetes mellitus

Forxiga is indicated in adults for the treatment of insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise

- as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance.
- in addition to other medicinal products for the treatment of type 2 diabetes.

For study results with respect to combination of therapies, effects on glycaemic control and cardiovascular events, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.

Heart failure

Forxiga is indicated in adults for the treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Type 2 diabetes mellitus

The recommended dose is 10 mg dapagliflozin once daily.

When dapagliflozin is used in combination with insulin or an insulin secretagogue, such as a sulphonylurea, a lower dose of insulin or insulin secretagogue may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see sections 4.5 and 4.8).

Heart failure

The recommended dose is 10 mg dapagliflozin once daily.

In the DAPA-HF study, dapagliflozin was administered in conjunction with other heart failure therapies (see section 5.1).

Special populations

Treatment of diabetes mellitus in patients with renal impairment

As glycaemic efficacy is dependent on renal function, Forxiga should not be initiated to improve glycaemic control in patients with a glomerular filtration rate [GFR] < 60 mL/min and should be discontinued at GFR persistently below 45 mL/min (see sections 4.4, 4.8, 5.1 and 5.2).

No dose adjustment is required based on renal function.

Treatment of heart failure in patients with renal impairment

No dose adjustment is required based on renal function (see section 4.4).

There is limited experience with dapagliflozin for the treatment of heart failure in patients with severe renal impairment (GFR < 30 mL/min).

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, a starting dose of 5 mg is recommended. If well tolerated, the dose may be increased to 10 mg (see sections 4.4 and 5.2).

Patients with type 1 diabetes mellitus

Forxiga 10 mg is not recommended for the treatment of heart failure in patients with type 1 diabetes mellitus (see section 4.4).

Elderly (≥ 65 years)

No dose adjustment is recommended based on age.

Paediatric population

The safety and efficacy of dapagliflozin in children aged 0 to < 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Forxiga can be taken orally once daily at any time of day with or without food. Tablets are to be swallowed whole.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Renal impairment

Treatment of diabetes mellitus

The glycaemic efficacy of dapagliflozin is dependent on renal function, and efficacy is reduced in patients who have moderate renal impairment and is likely absent in patients with severe renal impairment (see sections 4.2, 5.1 and 5.2). In subjects with moderate renal impairment (GFR < 60 mL/min), a higher proportion of subjects treated with dapagliflozin had adverse reactions of increase in creatinine, phosphorus, parathyroid hormone (PTH) and hypotension, compared with placebo.

To improve glycaemic control in the treatment of diabetes mellitus, Forxiga should not be initiated in patients with a GFR < 60 mL/min and should be discontinued at GFR persistently below 45 mL/min.

Forxiga has not been studied in severe renal impairment (GFR < 30 mL/min) or end-stage renal disease (ESRD).

Monitoring of renal function is recommended as follows:

- Prior to initiation of dapagliflozin and at least yearly, thereafter (see sections 4.2, 4.8, 5.1 and 5.2).
- Prior to initiation of concomitant medicinal products that may reduce renal function and periodically thereafter.
- For renal function with GFR < 60 mL/min, at least 2 to 4 times per year.

Treatment of heart failure

There is limited experience with dapagliflozin for the treatment of heart failure in patients with severe renal impairment (GFR < 30 mL/min).

In patients treated with dapagliflozin for both heart failure and type 2 diabetes mellitus, additional glucose-lowering treatment should be considered if GFR falls persistently below 45 mL/min.

Hepatic impairment

There is limited experience in clinical studies in patients with hepatic impairment. Dapagliflozin exposure is increased in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 5.2).

Use in patients at risk for volume depletion and/or hypotension

Due to its mechanism of action, dapagliflozin increases diuresis which may lead to the modest decrease in blood pressure observed in clinical studies (see section 5.1). It may be more pronounced in patients with very high blood glucose concentrations.

Caution should be exercised in patients for whom a dapagliflozin-induced drop in blood pressure could pose a risk, such as patients on anti-hypertensive therapy with a history of hypotension or elderly patients.

In case of intercurrent conditions that may lead to volume depletion (e.g. gastrointestinal illness), careful monitoring of volume status (e.g. physical examination, blood pressure measurements, laboratory tests including haematocrit and electrolytes) is recommended. Temporary interruption of treatment with dapagliflozin is recommended for patients who develop volume depletion until the depletion is corrected (see section 4.8).

Diabetic ketoacidosis

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors should be used with caution in patients with increased risk of diabetic ketoacidosis (DKA). Patients who may be at higher risk of DKA include patients with a low beta-cell function reserve (e.g. type 1 diabetes patients, type 2 diabetes patients with low C-peptide or latent autoimmune diabetes in adults (LADA) or patients with a history of pancreatitis), patients with conditions that lead to restricted food intake or severe dehydration, patients for whom insulin doses are reduced and patients with increased insulin requirements due to acute medical illness, surgery or alcohol abuse.

The risk of diabetic ketoacidosis must be considered in the event of non-specific symptoms such as nausea, vomiting, anorexia, abdominal pain, excessive thirst, difficulty breathing, confusion, unusual fatigue or sleepiness. Patients should be assessed for ketoacidosis immediately if these symptoms occur, regardless of blood glucose level.

Before initiating dapagliflozin, factors in the patient history that may predispose to ketoacidosis should be considered.

Treatment should be interrupted in patients who are hospitalised for major surgical procedures or acute serious medical illnesses. Monitoring of ketones is recommended in these patients. Measurement of blood ketone levels is preferred to urine. Treatment with dapagliflozin may be restarted when the ketone values are normal and the patient's condition has stabilised.

Type 2 diabetes mellitus

Rare cases of DKA, including life-threatening and fatal cases, have been reported in patients treated with SGLT2 inhibitors, including dapagliflozin. In a number of cases, the presentation of the condition was atypical with only moderately increased blood glucose values, below 14 mmol/L (250 mg/dL).

In patients where DKA is suspected or diagnosed, dapagliflozin treatment should be stopped immediately.

Restarting SGLT2 inhibitor treatment in patients experiencing a DKA while on SGLT2 inhibitor treatment is not recommended, unless another clear precipitating factor is identified and resolved.

Type 1 diabetes mellitus

In type 1 diabetes mellitus studies with dapagliflozin, DKA was reported with common frequency. Dapagliflozin 10 mg should not be used for treatment of patients with type 1 diabetes.

Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene)

Postmarketing cases of necrotising fasciitis of the perineum (also known as Fournier's gangrene) have been reported in female and male patients taking SGLT2 inhibitors (see section 4.8). This is a rare but serious and potentially life-threatening event that requires urgent surgical intervention and antibiotic treatment.

Patients should be advised to seek medical attention if they experience a combination of symptoms of pain, tenderness, erythema, or swelling in the genital or perineal area, with fever or malaise. Be aware that either uro-genital infection or perineal abscess may precede necrotising fasciitis. If Fournier's gangrene is suspected, Forxiga should be discontinued and prompt treatment (including antibiotics and surgical debridement) should be instituted.

Urinary tract infections

Urinary glucose excretion may be associated with an increased risk of urinary tract infection; therefore, temporary interruption of dapagliflozin should be considered when treating pyelonephritis or urosepsis.

Elderly (≥ 65 years)

Elderly patients may be at a greater risk for volume depletion and are more likely to be treated with diuretics.

Elderly patients are more likely to have impaired renal function, and/or to be treated with anti-hypertensive medicinal products that may cause changes in renal function such as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) and angiotensin II type 1 receptor blockers (ARB). The same recommendations for renal function apply to elderly patients as to all patients (see sections 4.2, 4.4, 4.8 and 5.1).

Cardiac failure

Experience with dapagliflozin in NYHA class IV is limited.

Lower limb amputations

An increase in cases of lower limb amputation (primarily of the toe) has been observed in long-term, clinical studies in type 2 diabetes mellitus with SGLT2 inhibitors. It is unknown whether this constitutes a class effect. It is important to counsel patients with diabetes on routine preventative foot care.

Urine laboratory assessments

Due to its mechanism of action, patients taking Forxiga will test positive for glucose in their urine.

Lactose

The tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Diuretics

Dapagliflozin may add to the diuretic effect of thiazide and loop diuretics and may increase the risk of dehydration and hypotension (see section 4.4).

Insulin and insulin secretagogues

Insulin and insulin secretagogues, such as sulphonylureas, cause hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of insulin or an insulin secretagogue may be required to reduce the risk of hypoglycaemia when used in combination with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus (see sections 4.2 and 4.8).

Pharmacokinetic interactions

The metabolism of dapagliflozin is primarily via glucuronide conjugation mediated by UDP glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

In *in vitro* studies, dapagliflozin neither inhibited cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, nor induced CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Therefore, dapagliflozin is not expected to alter the metabolic clearance of coadministered medicinal products that are metabolised by these enzymes.

Effect of other medicinal products on dapagliflozin

Interaction studies conducted in healthy subjects, using mainly a single-dose design, suggest that the pharmacokinetics of dapagliflozin are not altered by metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, or simvastatin.

Following coadministration of dapagliflozin with rifampicin (an inducer of various active transporters and drug-metabolising enzymes) a 22% decrease in dapagliflozin systemic exposure (AUC) was observed, but with no clinically meaningful effect on 24-hour urinary glucose excretion. No dose adjustment is recommended. A clinically relevant effect with other inducers (e.g. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital) is not expected.

Following coadministration of dapagliflozin with mefenamic acid (an inhibitor of UGT1A9), a 55% increase in dapagliflozin systemic exposure was seen, but with no clinically meaningful effect on 24-hour urinary glucose excretion. No dose adjustment is recommended.

Effect of dapagliflozin on other medicinal products

In interaction studies conducted in healthy subjects, using mainly a single-dose design, dapagliflozin did not alter the pharmacokinetics of metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, digoxin (a P-gp substrate) or warfarin (S-warfarin, a CYP2C9 substrate), or the anticoagulatory effects of warfarin as measured by INR. Combination of a single dose of dapagliflozin 20 mg and simvastatin (a CYP3A4 substrate) resulted in a 19% increase in AUC of simvastatin and 31% increase in AUC of simvastatin acid. The increase in simvastatin and simvastatin acid exposures are not considered clinically relevant.

Interference with 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) assay

Monitoring glycaemic control with 1,5-AG assay is not recommended as measurements of 1,5-AG are unreliable in assessing glycaemic control in patients taking SGLT2 inhibitors. Use of alternative methods to monitor glycaemic control is advised.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of dapagliflozin in pregnant women. Studies in rats have shown toxicity to the developing kidney in the time period corresponding to the second and third trimesters of human pregnancy (see section 5.3). Therefore, the use of dapagliflozin is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy.

When pregnancy is detected, treatment with dapagliflozin should be discontinued.

Breast-feeding

It is unknown whether dapagliflozin and/or its metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of dapagliflozin/metabolites in milk, as well as pharmacologically-mediated effects in nursing offspring (see section 5.3). A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Dapagliflozin should not be used while breast-feeding.

Fertility

The effect of dapagliflozin on fertility in humans has not been studied. In male and female rats, dapagliflozin showed no effects on fertility at any dose tested.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Forxiga has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. Patients should be alerted to the risk of hypoglycaemia when dapagliflozin is used in combination with a sulphonylurea or insulin.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Type 2 diabetes mellitus

In the clinical studies in type 2 diabetes, more than 15,000 patients have been treated with dapagliflozin.

The primary assessment of safety and tolerability was conducted in a pre-specified pooled analysis of 13 short-term (up to 24 weeks) placebo-controlled studies with 2,360 subjects treated with dapagliflozin 10 mg and 2,295 treated with placebo.

In the dapagliflozin cardiovascular outcomes study in type 2 diabetes mellitus (DECLARE study, see section 5.1), 8,574 patients received dapagliflozin 10 mg and 8,569 received placebo for a median exposure time of 48 months. In total, there were 30,623 patient-years of exposure to dapagliflozin.

The most frequently reported adverse reactions across the clinical studies were genital infections.

Heart failure

In the dapagliflozin cardiovascular outcome study in patients with heart failure with reduced ejection fraction (DAPA-HF study), 2,368 patients were treated with dapagliflozin 10 mg and 2,368 patients with placebo for a median exposure time of 18 months. The patient population included patients with type 2 diabetes mellitus and without diabetes, and patients with eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m².

The overall safety profile of dapagliflozin in patients with heart failure was consistent with the known safety profile of dapagliflozin.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been identified in the placebo-controlled clinical studies and postmarketing surveillance. None were found to be dose-related. Adverse reactions listed below are classified according to frequency and system organ class (SOC). Frequency categories are defined according to the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1. Adverse reactions in placebo-controlled clinical studies^a and postmarketing experience

System organ class	Very common	Common [*]	Uncommon ^{**}	Rare	Very rare
<i>Infections and infestations</i>		Vulvovaginitis, balanitis and related genital infections ^{*,b,c} Urinary tract infection ^{*,b,d}	Fungal infection ^{**}		Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene) ^{b,i}
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	Hypoglycaemia (when used with SU or insulin) ^b		Volume depletion ^{b,c} Thirst ^{**}	Diabetic ketoacidosis (when used in type 2 diabetes mellitus) ^{b,i,k}	
<i>Nervous system disorders</i>		Dizziness			
<i>Gastrointestinal disorders</i>			Constipation ^{**} Dry mouth ^{**}		
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>		Rash ^l			Angioedema
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>		Back pain [*]			
<i>Renal and urinary disorders</i>		Dysuria Polyuria ^{*,f}	Nocturia ^{**}		

System organ class	Very common	Common [*]	Uncommon ^{**}	Rare	Very rare
<i>Reproductive system and breast disorders</i>			Vulvovaginal pruritus ^{**} Pruritus genital ^{1**}		
<i>Investigations</i>		Haematocrit increased ^g Creatinine renal clearance decreased during initial treatment ^b Dyslipidaemia ^h	Blood creatinine increased during initial treatment ^{**b} Blood urea increased ^{**} Weight decreased ^{**}		

^aThe table shows up to 24-week (short-term) data regardless of glycaemic rescue.

^bSee corresponding subsection below for additional information.

^cVulvovaginitis, balanitis and related genital infections includes, e.g. the predefined preferred terms: vulvovaginal mycotic infection, vaginal infection, balanitis, genital infection fungal, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginitis, balanitis candida, genital candidiasis, genital infection, genital infection male, penile infection, vulvitis, vaginitis bacterial, vulval abscess.

^dUrinary tract infection includes the following preferred terms, listed in order of frequency reported: urinary tract infection, cystitis, Escherichia urinary tract infection, genitourinary tract infection, pyelonephritis, trigonitis, urethritis, kidney infection and prostatitis.

^eVolume depletion includes, e.g. the predefined preferred terms: dehydration, hypovolaemia, hypotension.

^fPolyuria includes the preferred terms: pollakiuria, polyuria, urine output increased.

^gMean changes from baseline in haematocrit were 2.30% for dapagliflozin 10 mg versus -0.33% for placebo. Haematocrit values >55% were reported in 1.3% of the subjects treated with dapagliflozin 10 mg versus 0.4% of placebo subjects.

^hMean percent change from baseline for dapagliflozin 10 mg versus placebo, respectively, was: total cholesterol 2.5% versus 0.0%; HDL cholesterol 6.0% versus 2.7%; LDL cholesterol 2.9% versus -1.0%; triglycerides -2.7% versus -0.7%.

ⁱSee section 4.4

^jAdverse reaction was identified through postmarketing surveillance. Rash includes the following preferred terms, listed in order of frequency in clinical studies: rash, rash generalised, rash pruritic, rash macular, rash maculo-papular, rash pustular, rash vesicular, and rash erythematous. In active- and placebo-controlled clinical studies (dapagliflozin, N=5936, All control, N=3403), the frequency of rash was similar for dapagliflozin (1.4%) and all control (1.4%), respectively.

^kReported in the cardiovascular outcomes study in patients with type 2 diabetes (DECLARE). Frequency is based on annual rate.

^{*}Reported in $\geq 2\%$ of subjects and $\geq 1\%$ more and at least 3 more subjects treated with dapagliflozin 10 mg compared to placebo.

^{**}Reported by the investigator as possibly related, probably related or related to study treatment and reported in $\geq 0.2\%$ of subjects and $\geq 0.1\%$ more and at least 3 more subjects treated with dapagliflozin 10 mg compared to placebo.

Description of selected adverse reactions

Vulvovaginitis, balanitis and related genital infections

In the 13-study safety pool, vulvovaginitis, balanitis and related genital infections were reported in 5.5% and 0.6% of subjects who received dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively. Most infections were mild to moderate, and subjects responded to an initial course of standard treatment and rarely resulted in discontinuation from dapagliflozin treatment. These infections were more frequent in females (8.4% and 1.2% for dapagliflozin and placebo, respectively), and subjects with a prior history were more likely to have a recurrent infection.

In the DECLARE study, the numbers of patients with serious adverse events of genital infections were few and balanced: 2 patients in each of the dapagliflozin and placebo groups.

In the DAPA-HF study, no patient reported serious adverse events of genital infections in the dapagliflozin group and one in the placebo group. There were 7 (0.3%) patients with adverse events leading to discontinuations due to genital infections in the dapagliflozin group and none in the placebo group.

Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene)

Cases of Fournier's gangrene have been reported postmarketing in patients taking SGLT2 inhibitors, including dapagliflozin (see section 4.4).

In the DECLARE study with 17,160 type 2 diabetes mellitus patients and a median exposure time of 48 months, a total of 6 cases of Fournier's gangrene were reported, one in the dapagliflozin-treated group and 5 in the placebo group.

Hypoglycaemia

The frequency of hypoglycaemia depended on the type of background therapy used in the clinical studies in diabetes mellitus.

For studies of dapagliflozin in monotherapy, as add-on to metformin or as add-on to sitagliptin (with or without metformin), the frequency of minor episodes of hypoglycaemia was similar (< 5%) between treatment groups, including placebo up to 102 weeks of treatment. Across all studies, major events of hypoglycaemia were uncommon and comparable between the groups treated with dapagliflozin or placebo. Studies with add-on sulphonylurea and add-on insulin therapies had higher rates of hypoglycaemia (see section 4.5).

In an add-on to glimepiride study, at weeks 24 and 48, minor episodes of hypoglycaemia were reported more frequently in the group treated with dapagliflozin 10 mg plus glimepiride (6.0% and 7.9%, respectively) than in the placebo plus glimepiride group (2.1% and 2.1%, respectively).

In an add-on to insulin study, episodes of major hypoglycaemia were reported in 0.5% and 1.0% of subjects treated with dapagliflozin 10 mg plus insulin at weeks 24 and 104, respectively, and in 0.5% of subjects treated with placebo plus insulin groups at weeks 24 and 104. At weeks 24 and 104, minor episodes of hypoglycaemia were reported, respectively, in 40.3% and 53.1% of subjects who received dapagliflozin 10 mg plus insulin and in 34.0% and 41.6% of the subjects who received placebo plus insulin.

In an add-on to metformin and a sulphonylurea study, up to 24 weeks, no episodes of major hypoglycaemia were reported. Minor episodes of hypoglycaemia were reported in 12.8% of subjects who received dapagliflozin 10 mg plus metformin and a sulphonylurea and in 3.7% of subjects who received placebo plus metformin and a sulphonylurea.

In the DECLARE study, no increased risk of major hypoglycaemia was observed with dapagliflozin therapy compared with placebo. Major events of hypoglycaemia were reported in 58 (0.7%) patients treated with dapagliflozin and 83 (1.0%) patients treated with placebo.

In the DAPA-HF study, major events of hypoglycaemia were reported in 4 (0.2%) patients in both the dapagliflozin and placebo treatment groups and observed only in patients with type 2 diabetes mellitus.

Volume depletion

In the 13-study safety pool, reactions suggestive of volume depletion (including, reports of dehydration, hypovolaemia or hypotension) were reported in 1.1% and 0.7% of subjects who received dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively; serious reactions occurred in < 0.2% of subjects balanced between dapagliflozin 10 mg and placebo (see section 4.4).

In the DECLARE study, the numbers of patients with events suggestive of volume depletion were balanced between treatment groups: 213 (2.5%) and 207 (2.4%) in the dapagliflozin and placebo groups, respectively. Serious adverse events were reported in 81 (0.9%) and 70 (0.8%) in the

dapagliflozin and placebo group, respectively. Events were generally balanced between treatment groups across subgroups of age, diuretic use, blood pressure and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-I)/angiotensin II type 1 receptor blockers (ARB) use. In patients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m² at baseline, there were 19 events of serious adverse events suggestive of volume depletion in the dapagliflozin group and 13 events in the placebo group.

In the DAPA-HF study, the numbers of patients with events suggestive of volume depletion were 170 (7.2%) in the dapagliflozin group and 153 (6.5%) in the placebo group. There were fewer patients with serious events of symptoms suggestive of volume depletion in the dapagliflozin group (23 [1.0%]) compared with the placebo group (38 [1.6%]). Results were similar irrespective of presence of diabetes at baseline and baseline eGFR.

Diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes mellitus

In the DECLARE study, with a median exposure time of 48 months, events of DKA were reported in 27 patients in the dapagliflozin 10 mg group and 12 patients in the placebo group. The events occurred evenly distributed over the study period. Of the 27 patients with DKA events in the dapagliflozin group, 22 had concomitant insulin treatment at the time of the event. Precipitating factors for DKA were as expected in a type 2 diabetes mellitus population (see section 4.4).

In the DAPA-HF study, events of DKA were reported in 3 patients with type 2 diabetes mellitus in the dapagliflozin group and none in the placebo group.

Urinary tract infections

In the 13-study safety pool, urinary tract infections were more frequently reported for dapagliflozin 10 mg compared to placebo (4.7% versus 3.5%, respectively; see section 4.4). Most infections were mild to moderate, and subjects responded to an initial course of standard treatment and rarely resulted in discontinuation from dapagliflozin treatment. These infections were more frequent in females, and subjects with a prior history were more likely to have a recurrent infection.

In the DECLARE study, serious events of urinary tract infections were reported less frequently for dapagliflozin 10 mg compared with placebo, 79 (0.9%) events versus 109 (1.3%) events, respectively.

In the DAPA-HF study, the numbers of patients with serious adverse events of urinary tract infections were 14 (0.6%) in the dapagliflozin group and 17 (0.7%) in the placebo group. There were 5 (0.2%) patients with adverse events leading to discontinuations due to urinary tract infections in each of the dapagliflozin and placebo groups.

Increased creatinine

Adverse reactions related to increased creatinine were grouped (e.g. decreased renal creatinine clearance, renal impairment, increased blood creatinine and decreased glomerular filtration rate). In the 13-study safety pool, this grouping of reactions was reported in 3.2% and 1.8% of patients who received dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively. In patients with normal renal function or mild renal impairment (baseline eGFR $\geq$ 60 mL/min/1.73 m²) this grouping of reactions were reported in 1.3% and 0.8% of patients who received dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively. These reactions were more common in patients with baseline eGFR $\geq$ 30 and < 60 mL/min/1.73 m² (18.5% dapagliflozin 10 mg versus 9.3% placebo).

Further evaluation of patients who had renal-related adverse events showed that most had serum creatinine changes of $\leq$ 0.5 mg/dL from baseline. The increases in creatinine were generally transient during continuous treatment or reversible after discontinuation of treatment.

In the DECLARE study, including elderly patients and patients with renal impairment (eGFR less than 60 mL/min/1.73 m²), eGFR decreased over time in both treatment groups. At 1 year, mean eGFR was slightly lower, and at 4 years, mean eGFR was slightly higher in the dapagliflozin group compared with the placebo group.

In the DAPA-HF study, eGFR decreased over time in both the dapagliflozin group and the placebo group. The initial decrease in mean eGFR was -4.3 mL/min/1.73 m² in the dapagliflozin group and -1.1 mL/min/1.73 m² in the placebo group. At 20 months, change from baseline in eGFR was similar between the treatment groups: -5.3 mL/min/1.73 m² for dapagliflozin and -4.5 mL/min/1.73 m² for placebo.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Dapagliflozin did not show any toxicity in healthy subjects at single oral doses up to 500 mg (50 times the maximum recommended human dose). These subjects had detectable glucose in the urine for a dose-related period of time (at least 5 days for the 500 mg dose), with no reports of dehydration, hypotension or electrolyte imbalance, and with no clinically meaningful effect on QTc interval. The incidence of hypoglycaemia was similar to placebo. In clinical studies where once-daily doses of up to 100 mg (10 times the maximum recommended human dose) were administered for 2 weeks in healthy subjects and type 2 diabetes subjects, the incidence of hypoglycaemia was slightly higher than placebo and was not dose-related. Rates of adverse events including dehydration or hypotension were similar to placebo, and there were no clinically meaningful dose-related changes in laboratory parameters, including serum electrolytes and biomarkers of renal function.

In the event of an overdose, appropriate supportive treatment should be initiated as dictated by the patient's clinical status. The removal of dapagliflozin by haemodialysis has not been studied.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, ATC code: A10BK01

Mechanism of action

Dapagliflozin is a highly potent (K_i: 0.55 nM), selective and reversible inhibitor of SGLT2.

Inhibition of SGLT2 by dapagliflozin reduces reabsorption of glucose from the glomerular filtrate in the proximal renal tubule with a concomitant reduction in sodium reabsorption leading to urinary excretion of glucose and osmotic diuresis. Dapagliflozin therefore increases the delivery of sodium to the distal tubule which is believed to increase tubuloglomerular feedback and reduce intraglomerular pressure. This combined with osmotic diuresis leads to a reduction in volume overload, reduced blood pressure, and lower preload and afterload, which may have beneficial effects on cardiac remodelling. Other effects include an increase in haematocrit and reduction in body weight. The cardiac benefits of dapagliflozin are not solely dependent on the blood glucose-lowering effect and not limited to patients with diabetes as demonstrated in the DAPA-HF study.

Dapagliflozin improves both fasting and post-prandial plasma glucose levels by reducing renal glucose reabsorption leading to urinary glucose excretion. This glucose excretion (glucuretic effect) is observed after the first dose, is continuous over the 24-hour dosing interval and is sustained for the duration of treatment. The amount of glucose removed by the kidney through this mechanism is dependent upon the blood glucose concentration and GFR. Thus, in subjects with normal blood glucose, dapagliflozin has a low propensity to cause hypoglycaemia. Dapagliflozin does not impair

normal endogenous glucose production in response to hypoglycaemia. Dapagliflozin acts independently of insulin secretion and insulin action. Improvement in homeostasis model assessment for beta cell function (HOMA beta-cell) has been observed in clinical studies with dapagliflozin.

The SGLT2 is selectively expressed in the kidney. Dapagliflozin does not inhibit other glucose transporters important for glucose transport into peripheral tissues and is > 1,400 times more selective for SGLT2 versus SGLT1, the major transporter in the gut responsible for glucose absorption.

Pharmacodynamic effects

Increases in the amount of glucose excreted in the urine were observed in healthy subjects and in subjects with type 2 diabetes mellitus following the administration of dapagliflozin. Approximately 70 g of glucose was excreted in the urine per day (corresponding to 280 kcal/day) at a dapagliflozin dose of 10 mg/day in subjects with type 2 diabetes mellitus for 12 weeks. Evidence of sustained glucose excretion was seen in subjects with type 2 diabetes mellitus given dapagliflozin 10 mg/day for up to 2 years.

This urinary glucose excretion with dapagliflozin also results in osmotic diuresis and increases in urinary volume in subjects with type 2 diabetes mellitus. Urinary volume increases in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with dapagliflozin 10 mg were sustained at 12 weeks and amounted to approximately 375 mL/day. The increase in urinary volume was associated with a small and transient increase in urinary sodium excretion that was not associated with changes in serum sodium concentrations.

Urinary uric acid excretion was also increased transiently (for 3-7 days) and accompanied by a sustained reduction in serum uric acid concentration. At 24 weeks, reductions in serum uric acid concentrations ranged from -48.3 to -18.3 micromoles/L (-0.87 to -0.33 mg/dL).

Clinical efficacy and safety

Type 2 diabetes mellitus

Both improvement of glycaemic control and reduction of cardiovascular morbidity and mortality are an integral part of the treatment of type 2 diabetes.

Fourteen double-blind, randomised, controlled clinical studies were conducted with 7,056 subjects with type 2 diabetes to evaluate the glycaemic efficacy and safety of Forxiga; 4,737 subjects in these studies were treated with dapagliflozin. Twelve studies had a treatment period of 24 weeks duration, 8 with long-term extensions ranging from 24 to 80 weeks (up to a total study duration of 104 weeks), one study had a 28-week treatment period, and one study was 52 weeks in duration with long-term extensions of 52 and 104 weeks (total study duration of 208 weeks). Mean duration of diabetes ranged from 1.4 to 16.9 years. Fifty percent (50%) had mild renal impairment and 11% had moderate renal impairment. Fifty-one percent (51%) of the subjects were men, 84% were White, 8% were Asian, 4% were Black and 4% were of other racial groups. Eighty-one percent (81%) of the subjects had a body mass index (BMI) $\geq$ 27. Furthermore, two 12-week, placebo-controlled studies were conducted in patients with inadequately controlled type 2 diabetes and hypertension.

A cardiovascular outcomes study (DECLARE) was conducted with dapagliflozin 10 mg compared with placebo in 17,160 patients with type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease to evaluate the effect on cardiovascular and renal events.

Glycaemic control

Monotherapy

A double-blind, placebo-controlled study of 24-week duration (with an additional extension period) was conducted to evaluate the safety and efficacy of monotherapy with Forxiga in subjects with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. Once-daily treatment with dapagliflozin resulted in statistically significant ($p < 0.0001$) reductions in HbA1c compared to placebo (Table 2).

In the extension period, HbA1c reductions were sustained through week 102 (-0.61%, and -0.17% adjusted mean change from baseline for dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively).

Table 2. Results at week 24 (LOCF^a) of a placebo-controlled study of dapagliflozin as monotherapy

	Monotherapy	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	8.01	7.79
Change from baseline ^c	-0.89	-0.23
Difference from placebo ^c (95% CI)	-0.66* (-0.96, -0.36)	
Subjects (%) achieving: HbA1c < 7%		
Adjusted for baseline	50.8 [§]	31.6
Body weight (kg)		
Baseline (mean)	94.13	88.77
Change from baseline ^c	-3.16	-2.19
Difference from placebo ^c (95% CI)	-0.97 (-2.20, 0.25)	

^aLOCF: Last observation (prior to rescue for rescued subjects) carried forward

^bAll randomised subjects who took at least one dose of double-blind study medicinal product during the short-term double-blind period

^cLeast squares mean adjusted for baseline value

*p-value < 0.0001 versus placebo

[§]Not evaluated for statistical significance as a result of the sequential testing procedure for secondary end points

Add-on combination therapy

In a 52-week, active-controlled non-inferiority study (with 52- and 104-week extension periods), Forxiga was evaluated as add-on therapy to metformin compared with a sulphonylurea (glipizide) as add-on therapy to metformin in subjects with inadequate glycaemic control (HbA1c > 6.5% and ≤ 10%). The results showed a similar mean reduction in HbA1c from baseline to week 52, compared to glipizide, thus demonstrating non-inferiority (Table 3). At week 104, adjusted mean change from baseline in HbA1c was -0.32% for dapagliflozin and -0.14% for glipizide. At week 208, adjusted mean change from baseline in HbA1c was -0.10% for dapagliflozin and 0.20% for glipizide. At 52, 104 and 208 weeks, a significantly lower proportion of subjects in the group treated with dapagliflozin (3.5%, 4.3% and 5.0%, respectively) experienced at least one event of hypoglycaemia compared to the group treated with glipizide (40.8%, 47.0% and 50.0%, respectively). The proportion of subjects remaining in the study at week 104 and week 208 was 56.2% and 39.7% for the group treated with dapagliflozin and 50.0% and 34.6% for the group treated with glipizide.

Table 3. Results at week 52 (LOCF^a) in an active-controlled study comparing dapagliflozin to glipizide as add-on to metformin

Parameter	Dapagliflozin + metformin	Glipizide + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	7.69	7.74
Change from baseline ^c	-0.52	-0.52
Difference from glipizide + metformin ^c (95% CI)	0.00 ^d (-0.11, 0.11)	
Body weight (kg)		
Baseline (mean)	88.44	87.60
Change from baseline ^c	-3.22	1.44
Difference from glipizide + metformin ^c (95% CI)	-4.65* (-5.14, -4.17)	

^aLOCF: Last observation carried forward

^bRandomised and treated subjects with baseline and at least 1 post-baseline efficacy measurement

^cLeast squares mean adjusted for baseline value

^dNon-inferior to glipizide + metformin

*p-value < 0.0001

Dapagliflozin as an add-on with either metformin, glimepiride, metformin and a sulphonylurea, sitagliptin (with or without metformin) or insulin resulted in statistically significant reductions in HbA1c at 24 weeks compared with subjects receiving placebo (p < 0.0001; Tables 4, 5 and 6).

The reductions in HbA1c observed at week 24 were sustained in add-on combination studies (glimepiride and insulin) with 48-week data (glimepiride) and up to 104-week data (insulin). At week 48 when added to sitagliptin (with or without metformin), the adjusted mean change from baseline for dapagliflozin 10 mg and placebo was -0.30% and 0.38%, respectively. For the add-on to metformin study, HbA1c reductions were sustained through week 102 (-0.78% and 0.02% adjusted mean change from baseline for 10 mg and placebo, respectively). At week 104 for insulin (with or without additional oral glucose-lowering medicinal products), the HbA1c reductions were -0.71% and -0.06% adjusted mean change from baseline for dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively. At weeks 48 and 104, the insulin dose remained stable compared to baseline in subjects treated with dapagliflozin 10 mg at an average dose of 76 IU/day. In the placebo group there was a mean increase of 10.5 IU/day and 18.3 IU/day from baseline (mean average dose of 84 and 92 IU/day) at weeks 48 and 104, respectively. The proportion of subjects remaining in the study at week 104 was 72.4% for the group treated with dapagliflozin 10 mg and 54.8% for the placebo group.

Table 4. Results of 24-week (LOCF^a) placebo-controlled studies of dapagliflozin in add-on combination with metformin or sitagliptin (with or without metformin)

	Add-on combination			
	Metformin ¹		DPP-4 inhibitor (sitagliptin ²) ± metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Baseline (mean)	7.92	8.11	7.90	7.97
Change from baseline ^c	-0.84	-0.30	-0.45	0.04
Difference from placebo ^c	-0.54*		-0.48*	
(95% CI)	(-0.74, -0.34)		(-0.62, -0.34)	
Subjects (%) achieving: HbA1c < 7%				
Adjusted for baseline	40.6**	25.9		
Body weight (kg)				
Baseline (mean)	86.28	87.74	91.02	89.23
Change from baseline ^c	-2.86	-0.89	-2.14	-0.26
Difference from placebo ^c	-1.97*		-1.89*	
(95% CI)	(-2.63, -1.31)		(-2.37, -1.40)	

¹Metformin ≥ 1500 mg/day;

²sitagliptin 100 mg/day

^aLOCF: Last observation (prior to rescue for rescued subjects) carried forward

^bAll randomised subjects who took at least one dose of double-blind study medicinal product during the short-term double-blind period

^cLeast squares mean adjusted for baseline value

*p-value < 0.0001 versus placebo + oral glucose-lowering medicinal product

**p-value < 0.05 versus placebo + oral glucose-lowering medicinal product

Table 5. Results of 24-week placebo-controlled studies of dapagliflozin in add-on combination with sulphonylurea (glimepiride) or metformin and a sulphonylurea

	Add-on combination			
	Sulphonylurea (glimepiride ¹)		Sulphonylurea + metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Baseline (mean)	8.07	8.15	8.08	8.24
Change from baseline ^c	-0.82	-0.13	-0.86	-0.17
Difference from placebo ^c (95% CI)	-0.68* (-0.86, -0.51)		-0.69* (-0.89, -0.49)	
Subjects (%) achieving: HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Adjusted for baseline	31.7*	13.0	31.8*	11.1
Body weight (kg) (LOCF)^d				
Baseline (mean)	80.56	80.94	88.57	90.07
Change from baseline ^c	-2.26	-0.72	-2.65	-0.58
Difference from placebo ^c (95% CI)	-1.54* (-2.17, -0.92)		-2.07* (-2.79, -1.35)	

¹glimepiride 4 mg/day;

²Metformin (immediate- or extended-release formulations) ≥1500 mg/day plus maximum tolerated dose, which must be at least half maximum dose, of a sulphonylurea for at least 8 weeks prior to enrolment.

^aRandomised and treated patients with baseline and at least 1 post-baseline efficacy measurement.

^bColumns 1 and 2, HbA1c analysed using LOCF (see footnote d); Columns 3 and 4, HbA1c analysed using LRM (see footnote e)

^cLeast squares mean adjusted for baseline value

^dLOCF: Last observation (prior to rescue for rescued subjects) carried forward

^eLRM: Longitudinal repeated measures analysis

*p-value < 0.0001 versus placebo + oral glucose-lowering medicinal product(s)

Table 6. Results at week 24 (LOCF^a) in a placebo-controlled study of dapagliflozin in combination with insulin (alone or with oral glucose-lowering medicinal products)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± oral glucose-lowering medicinal products ²	Placebo + insulin ± oral glucose-lowering medicinal products ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	8.58	8.46
Change from baseline ^c	-0.90	-0.30
Difference from placebo ^c (95% CI)	-0.60* (-0.74, -0.45)	
Body weight (kg)		
Baseline (mean)	94.63	94.21
Change from baseline ^c	-1.67	0.02
Difference from placebo ^c (95% CI)	-1.68* (-2.19, -1.18)	
Mean daily insulin dose (IU)¹		
Baseline (mean)	77.96	73.96
Change from baseline ^c	-1.16	5.08
Difference from placebo ^c (95% CI)	-6.23* (-8.84, -3.63)	
Subjects with mean daily insulin dose reduction of at least 10% (%)	19.7**	11.0

^aLOCF: Last observation (prior to or on the date of the first insulin up-titration, if needed) carried forward

^bAll randomised subjects who took at least one dose of double-blind study medicinal product during the short-term double-blind period

^cLeast squares mean adjusted for baseline value and presence of oral glucose-lowering medicinal product

*p-value < 0.0001 versus placebo + insulin ± oral glucose-lowering medicinal product

**p-value < 0.05 versus placebo + insulin ± oral glucose-lowering medicinal product

¹Up-titration of insulin regimens (including short-acting, intermediate, and basal insulin) was only allowed if subjects met pre-defined FPG criteria.

²Fifty percent of subjects were on insulin monotherapy at baseline; 50% were on 1 or 2 oral glucose-lowering medicinal product(s) in addition to insulin; Of this latter group, 80% were on metformin alone, 12% were on metformin plus sulphonylurea therapy, and the rest were on other oral glucose-lowering medicinal products.

In combination with metformin in drug-naïve patients

A total of 1,236 drug-naïve patients with inadequately controlled type 2 diabetes (HbA1c ≥ 7.5% and ≤ 12%) participated in two active-controlled studies of 24 weeks duration to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin (5 mg or 10 mg) in combination with metformin in drug-naïve patients versus therapy with the monocomponents.

Treatment with dapagliflozin 10 mg in combination with metformin (up to 2000 mg per day) provided significant improvements in HbA1c compared to the individual components (Table 7), and led to greater reductions in fasting plasma glucose (FPG) (compared to the individual components) and body weight (compared to metformin).

Table 7. Results at week 24 (LOCF^a) in an active-controlled study of dapagliflozin and metformin combination therapy in drug-naïve patients

	Dapagliflozin 10 mg +	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
Parameter	metformin		
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	9.10	9.03	9.03
Change from baseline ^c	-1.98	-1.45	-1.44
Difference from dapagliflozin ^c (95% CI)	-0.53* (-0.74, -0.32)		
Difference from metformin ^c (95% CI)	-0.54* (-0.75, -0.33)	-0.01 (-0.22, 0.20)	

^aLOCF: last observation (prior to rescue for rescued patients) carried forward.

^bAll randomised patients who took at least one dose of double-blind study medicinal product during the short-term double-blind period.

^cLeast squares mean adjusted for baseline value.

*p-value <0.0001.

Combination therapy with prolonged-release exenatide

In a 28-week, double-blind, active comparator-controlled study, the combination of dapagliflozin and prolonged-release exenatide (a GLP-1 receptor agonist) was compared to dapagliflozin alone and prolonged-release exenatide alone in subjects with inadequate glycaemic control on metformin alone (HbA1c $\geq 8\%$ and $\leq 12\%$). All treatment groups had a reduction in HbA1c compared to baseline. The combination treatment with dapagliflozin 10 mg and prolonged-release exenatide group showed superior reductions in HbA1c from baseline compared to dapagliflozin alone and prolonged-release exenatide alone (Table 8).

Table 8. Results of one 28-week study of dapagliflozin and prolonged-release exenatide versus dapagliflozin alone and prolonged-release exenatide alone, in combination with metformin (intent to treat patients)

	Dapagliflozin 10 mg QD +	Dapagliflozin 10 mg QD +	Prolonged-release exenatide 2 mg QW +
Parameter	prolonged-release exenatide 2 mg QW	placebo QW	placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Baseline (mean)	9.29	9.25	9.26
Change from baseline ^a	-1.98	-1.39	-1.60
Mean difference in change from baseline between combination and single medicinal product (95% CI)		-0.59* (-0.84, -0.34)	-0.38** (-0.63, -0.13)
Subjects (%) achieving HbA1c < 7%	44.7	19.1	26.9
Body weight (kg)			
Baseline (mean)	92.13	90.87	89.12
Change from baseline ^a	-3.55	-2.22	-1.56
Mean difference in change from baseline between combination and single medicinal product (95% CI)		-1.33* (-2.12, -0.55)	-2.00* (-2.79, -1.20)

QD=once daily, QW=once weekly, N=number of patients, CI=confidence interval.

^aAdjusted least squares means (LS Means) and treatment group difference(s) in the change from baseline values at week 28 are modelled using a mixed model with repeated measures (MMRM) including treatment, region, baseline HbA1c stratum (< 9.0% or ≥ 9.0%), week, and treatment by week interaction as fixed factors, and baseline value as a covariate.

*p < 0.001, **p < 0.01.

P-values are all adjusted p-values for multiplicity.

Analyses exclude measurements post rescue therapy and post premature discontinuation of study medicinal product.

Fasting plasma glucose

Treatment with dapagliflozin 10 mg as a monotherapy or as an add-on to either metformin, glimepiride, metformin and a sulphonylurea, sitagliptin (with or without metformin) or insulin resulted in statistically significant reductions in FPG (-1.90 to -1.20 mmol/L [-34.2 to -21.7 mg/dL]) compared to placebo (-0.33 to 0.21 mmol/L [-6.0 to 3.8 mg/dL]). This effect was observed at week 1 of treatment and maintained in studies extended through week 104.

Combination therapy of dapagliflozin 10 mg and prolonged-release exenatide resulted in significantly greater reductions in FPG at week 28: -3.66 mmol/L (-65.8 mg/dL), compared to -2.73 mmol/L (-49.2 mg/dL) for dapagliflozin alone (p < 0.001) and -2.54 mmol/L (-45.8 mg/dL) for exenatide alone (p < 0.001).

In a dedicated study in diabetic patients with an eGFR ≥ 45 to < 60 mL/min/1.73 m², treatment with dapagliflozin demonstrated reductions in FPG at week 24: -1.19 mmol/L (-21.46 mg/dL) compared to -0.27 mmol/L (-4.87 mg/dL) for placebo (p=0.001).

Post-prandial glucose

Treatment with dapagliflozin 10 mg as an add-on to glimepiride resulted in statistically significant reductions in 2-hour post-prandial glucose at 24 weeks that were maintained up to week 48.

Treatment with dapagliflozin 10 mg as an add-on to sitagliptin (with or without metformin) resulted in reductions in 2-hour post-prandial glucose at 24 weeks that were maintained up to week 48.

Combination therapy of dapagliflozin 10 mg and prolonged-release exenatide resulted in significantly greater reductions in 2-hour post-prandial glucose at week 28 compared to either medicinal product alone.

Body weight

Dapagliflozin 10 mg as an add-on to metformin, glimepiride, metformin and a sulphonylurea, sitagliptin (with or without metformin) or insulin resulted in statistically significant body weight reduction at 24 weeks (p < 0.0001, Tables 4 and 5). These effects were sustained in longer-term studies. At 48 weeks, the difference for dapagliflozin as add-on to sitagliptin (with or without metformin) compared with placebo was -2.22 kg. At 102 weeks, the difference for dapagliflozin as add-on to metformin compared with placebo, or as add-on to insulin compared with placebo was -2.14 and -2.88 kg, respectively.

As an add-on therapy to metformin in an active-controlled non-inferiority study, dapagliflozin resulted in a statistically significant body weight reduction compared with glipizide of -4.65 kg at 52 weeks (p < 0.0001, Table 3) that was sustained at 104 and 208 weeks (-5.06 kg and -4.38 kg, respectively).

The combination of dapagliflozin 10 mg and prolonged-release exenatide demonstrated significantly greater weight reductions compared to either medicinal product alone (Table 8).

A 24-week study in 182 diabetic subjects using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) to evaluate body composition demonstrated reductions with dapagliflozin 10 mg plus metformin compared with placebo plus metformin, respectively, in body weight and body fat mass as measured by DXA rather than lean tissue or fluid loss. Treatment with Forxiga plus metformin showed a numerical decrease in visceral adipose tissue compared with placebo plus metformin treatment in a magnetic resonance imaging substudy.

Blood pressure

In a pre-specified pooled analysis of 13 placebo-controlled studies, treatment with dapagliflozin 10 mg resulted in a systolic blood pressure change from baseline of -3.7 mmHg and diastolic blood pressure of -1.8 mmHg versus -0.5 mmHg systolic and -0.5 mmHg diastolic blood pressure for placebo group at week 24. Similar reductions were observed up to 104 weeks.

Combination therapy of dapagliflozin 10 mg and prolonged-release exenatide resulted in a significantly greater reduction in systolic blood pressure at week 28 (-4.3 mmHg) compared to dapagliflozin alone (-1.8 mmHg, $p < 0.05$) and prolonged-release exenatide alone (-1.2 mmHg, $p < 0.01$).

In two 12-week, placebo-controlled studies a total of 1,062 patients with inadequately controlled type 2 diabetes and hypertension (despite pre-existing stable treatment with an ACE-I or ARB in one study and an ACE-I or ARB plus one additional antihypertensive treatment in another study) were treated with dapagliflozin 10 mg or placebo. At week 12 for both studies, dapagliflozin 10 mg plus usual antidiabetic treatment provided improvement in HbA1c and decreased the placebo-corrected systolic blood pressure on average by 3.1 and 4.3 mmHg, respectively.

In a dedicated study in diabetic patients with an $\text{eGFR} \geq 45$ to < 60 mL/min/1.73 m², treatment with dapagliflozin demonstrated reductions in seated systolic blood pressure at week 24: -4.8 mmHg compared to -1.7 mmHg for placebo ($p < 0.05$).

Glycaemic control in patients with moderate renal impairment CKD 3A ($\text{eGFR} \geq 45$ to < 60 mL/min/1.73 m²)

The efficacy of dapagliflozin was assessed in a dedicated study in diabetic patients with an $\text{eGFR} \geq 45$ to < 60 mL/min/1.73 m² who had inadequate glycaemic control on usual care. Treatment with dapagliflozin resulted in reductions in HbA1c and body weight compared with placebo (Table 9).

Table 9. Results at week 24 of a placebo-controlled study of dapagliflozin in diabetic patients with an $\text{eGFR} \geq 45$ to < 60 mL/min/1.73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	8.35	8.03
Change from baseline ^b	-0.37	-0.03
Difference from placebo ^b (95% CI)	-0.34* (-0.53, -0.15)	
Body weight (kg)		
Baseline (mean)	92.51	88.30
Percent change from baseline ^c	-3.42	-2.02
Difference in percent change from placebo ^c (95% CI)	-1.43* (-2.15, -0.69)	

^a Metformin or metformin hydrochloride were part of the usual care in 69.4% and 64.0% of the patients for the dapagliflozin and placebo groups, respectively.

^b Least squares mean adjusted for baseline value

^c Derived from least squares mean adjusted for baseline value

* $p < 0.001$

Patients with baseline HbA1c $\geq 9\%$

In a pre-specified analysis of subjects with baseline HbA1c $\geq 9.0\%$, treatment with dapagliflozin 10 mg resulted in statistically significant reductions in HbA1c at week 24 as a monotherapy (adjusted mean change from baseline: -2.04% and 0.19% for dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively) and as an add-on to metformin (adjusted mean change from baseline: -1.32% and -0.53% for dapagliflozin and placebo, respectively).

Cardiovascular and renal outcomes

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) was an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study conducted to determine the effect of dapagliflozin compared with placebo on cardiovascular outcomes when added to current background therapy. All patients had type 2 diabetes mellitus and either at least two additional cardiovascular risk factors (age ≥ 55 years in men or ≥ 60 years in women and one or more of dyslipidaemia, hypertension or current tobacco use) or established cardiovascular disease.

Of 17,160 randomised patients, 6,974 (40.6%) had established cardiovascular disease and 10,186 (59.4%) did not have established cardiovascular disease. 8,582 patients were randomised to dapagliflozin 10 mg and 8,578 to placebo, and were followed for a median of 4.2 years.

The mean age of the study population was 63.9 years, 37.4% were female. In total, 22.4% had had diabetes for ≤ 5 years, mean duration of diabetes was 11.9 years. Mean HbA1c was 8.3% and mean BMI was 32.1 kg/m².

At baseline, 10.0% of patients had a history of heart failure. Mean eGFR was 85.2 mL/min/1.73 m², 7.4% of patients had eGFR < 60 mL/min/1.73 m², and 30.3% of patients had micro- or macroalbuminuria (urine albumin to creatinine ratio [UACR] ≥ 30 to ≤ 300 mg/g or > 300 mg/g, respectively).

Most patients (98%) used one or more diabetic medicinal products at baseline, including metformin (82%), insulin (41%) and sulfonylurea (43%).

The primary endpoints were time to first event of the composite of cardiovascular death, myocardial infarction or ischaemic stroke (MACE) and time to first event of the composite of hospitalisation for heart failure or cardiovascular death. The secondary endpoints were a renal composite endpoint and all-cause mortality.

Major adverse cardiovascular events

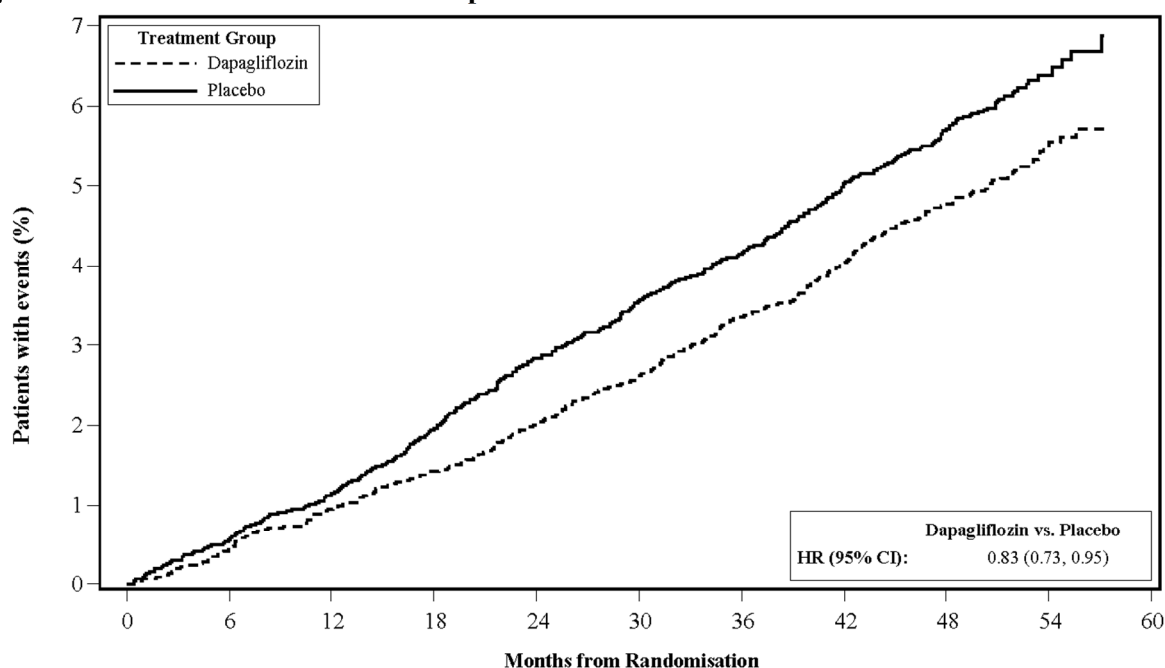
Dapagliflozin 10 mg demonstrated non-inferiority versus placebo for the composite of cardiovascular death, myocardial infarction or ischaemic stroke (one-sided $p < 0.001$).

Heart failure or cardiovascular death

Dapagliflozin 10 mg demonstrated superiority versus placebo in preventing the composite of hospitalisation for heart failure or cardiovascular death (Figure 1). The difference in treatment effect was driven by hospitalisation for heart failure, with no difference in cardiovascular death (Figure 2).

The treatment benefit of dapagliflozin over placebo was observed both in patients with and without established cardiovascular disease, with and without heart failure at baseline, and was consistent across key subgroups, including age, gender, renal function (eGFR) and region.

Figure 1: Time to first occurrence of hospitalisation for heart failure or cardiovascular death



Patients at risk

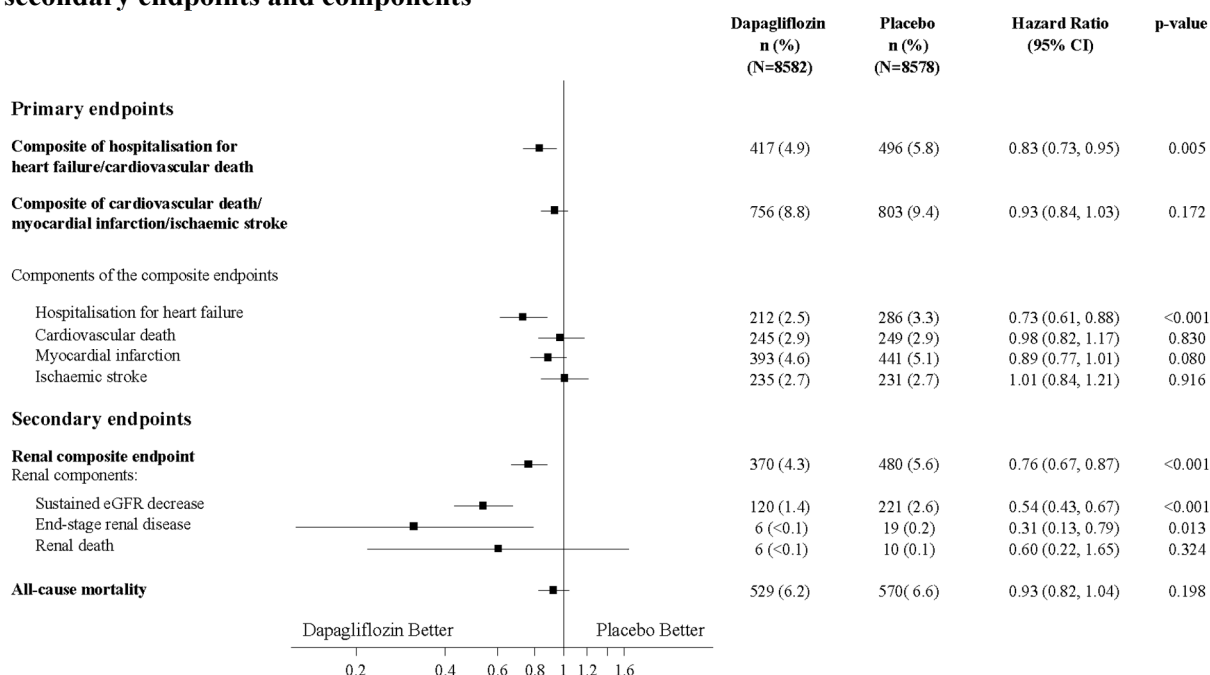
Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Patients at risk is the number of patients at risk at the beginning of the period.

HR=Hazard ratio CI=Confidence interval.

Results on primary and secondary endpoints are displayed in Figure 2. Superiority of dapagliflozin over placebo was not demonstrated for MACE ($p=0.172$). The renal composite endpoint and all-cause mortality were therefore not tested as part of the confirmatory testing procedure.

Figure 2: Treatment effects for the primary composite endpoints and their components, and the secondary endpoints and components



Renal composite endpoint defined as: sustained confirmed $\geq 40\%$ decrease in eGFR to eGFR <60 mL/min/1.73 m² and/or end-stage renal disease (dialysis ≥ 90 days or kidney transplantation, sustained confirmed eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) and/or renal or cardiovascular death.

p-values are two-sided. p-values for the secondary endpoints and for single components are nominal. Time to first event was analysed in a Cox proportional hazards model. The number of first events for the single components are the actual number of first events for each component and does not add up to the number of events in the composite endpoint.
CI=confidence interval.

Nephropathy

Dapagliflozin reduced the incidence of events of the composite of confirmed sustained eGFR decrease, end-stage renal disease, renal or cardiovascular death. The difference between groups was driven by reductions in events of the renal components; sustained eGFR decrease, end-stage renal disease and renal death (Figure 2).

The hazard ratio (HR) for time to nephropathy (sustained eGFR decrease, end-stage renal disease and renal death) was 0.53 (95% CI 0.43, 0.66) for dapagliflozin versus placebo.

In addition, dapagliflozin reduced the new onset of sustained albuminuria (HR 0.79 [95% CI 0.72, 0.87]) and led to greater regression of macroalbuminuria (HR 1.82 [95% CI 1.51, 2.20]) compared with placebo.

Heart failure

Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) was an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with heart failure (New York Heart Association [NYHA] functional class II-IV) with reduced ejection fraction (left ventricular ejection fraction [LVEF] $\leq 40\%$) to determine the effect of dapagliflozin compared with placebo, when added to background standard of care therapy, on the incidence of cardiovascular death and worsening heart failure.

Of 4,744 patients, 2,373 were randomised to dapagliflozin 10 mg and 2,371 to placebo and followed for a median of 18 months. The mean age of the study population was 66 years, 77% were male.

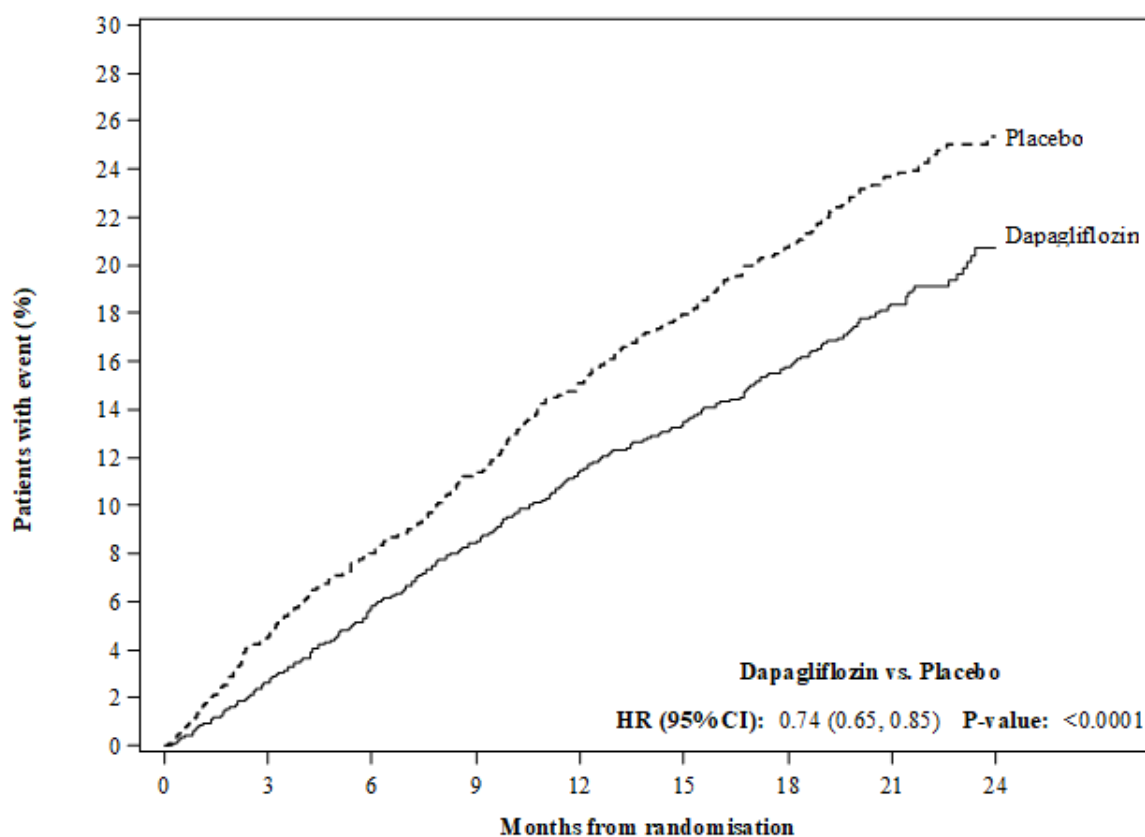
At baseline, 67.5% of the patients were classified as NYHA class II, 31.6% class III and 0.9% class IV, median LVEF was 32%, 56% of the heart failures were ischaemic, 36% were non-ischaemic and 8% were of unknown aetiology. In each treatment group, 42% of the patients had a history of type 2 diabetes mellitus, and an additional 3% of the patients in each group were classified as having type 2 diabetes mellitus based on a HbA1c $\geq 6.5\%$ at both enrolment and randomisation. Patients were on standard of care therapy; 94% of patients were treated with ACE-I, ARB or angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI, 11%), 96% with beta-blocker, 71% with mineralocorticoid receptor antagonist (MRA), 93% with diuretic and 26% had an implantable device.

Patients with eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m² at enrolment were included in the study. The mean eGFR was 66 mL/min/1.73 m², 41% of patients had eGFR < 60 mL/min/1.73 m² and 15% had eGFR < 45 mL/min/1.73 m².

Cardiovascular death and worsening heart failure

Dapagliflozin was superior to placebo in preventing the primary composite endpoint of cardiovascular death, hospitalisation for heart failure or urgent heart failure visit (HR 0.74 [95% CI 0.65, 0.85], $p < 0.0001$). The effect was observed early and was sustained throughout the duration of the study (Figure 3).

Figure 3: Time to first occurrence of the composite of cardiovascular death, hospitalisation for heart failure or urgent heart failure visit



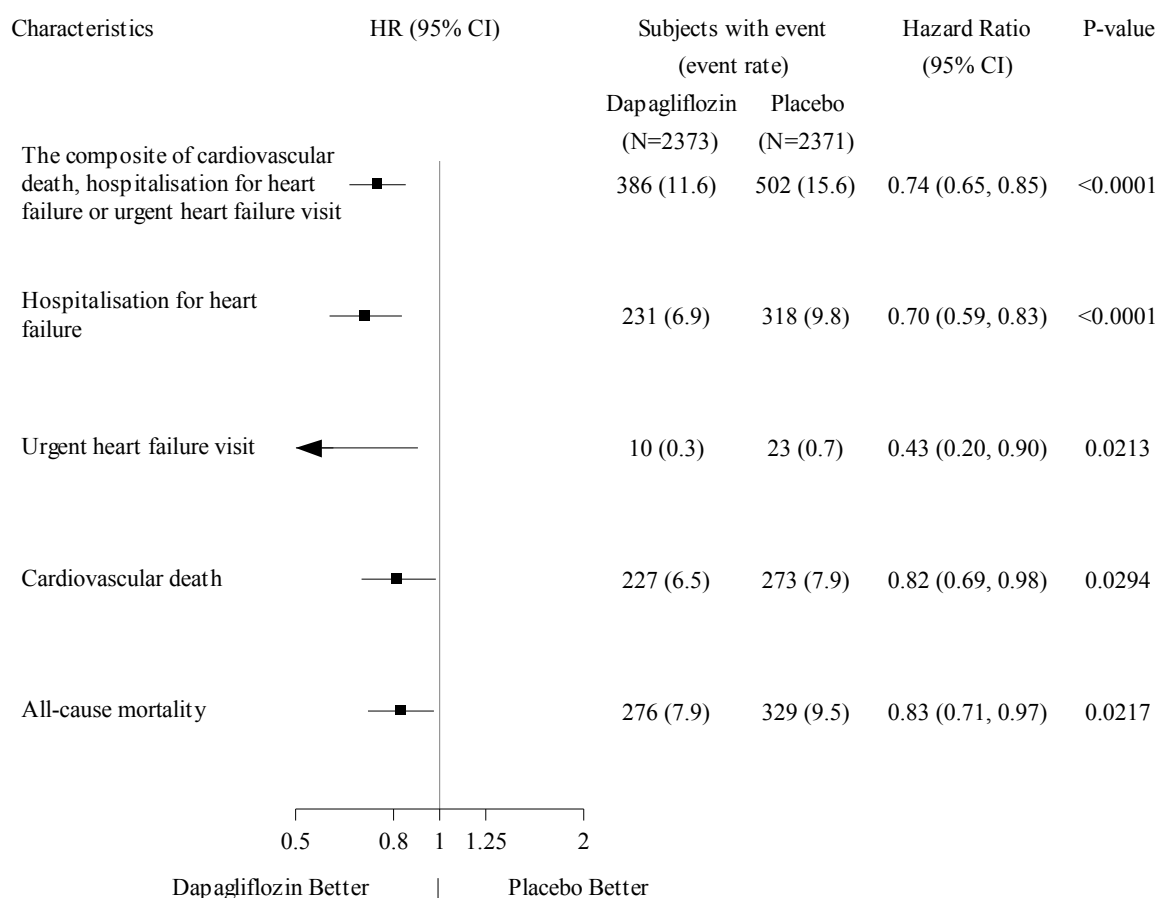
Patients at risk

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

An urgent heart failure visit was defined as an urgent, unplanned, assessment by a physician, e.g. in an Emergency Department, and requiring treatment for worsening heart failure (other than just an increase in oral diuretics). Patients at risk is the number of patients at risk at the beginning of the period.

All three components of the primary composite endpoint individually contributed to the treatment effect (Figure 4). There were few urgent heart failure visits.

Figure 4 Treatment effects for the primary composite endpoint, its components and all-cause mortality



An urgent heart failure visit was defined as an urgent, unplanned, assessment by a physician, e.g. in an Emergency Department, and requiring treatment for worsening heart failure (other than just an increase in oral diuretics). The number of first events for the single components are the actual number of first events for each component and does not add up to the number of events in the composite endpoint. Event rates are presented as the number of subjects with event per 100 patient years of follow-up. p-values for single components and all-cause mortality are nominal.

Dapagliflozin also reduced the total number of events of hospitalisations for heart failure (first and recurrent) and cardiovascular death; there were 567 events in the dapagliflozin group versus 742 events in the placebo group (Rate Ratio 0.75 [95% CI 0.65, 0.88]; p=0.0002).

The treatment benefit of dapagliflozin was observed in heart failure patients both with type 2 diabetes mellitus and without diabetes. Dapagliflozin reduced the primary composite endpoint of incidence of cardiovascular death and worsening heart failure with a HR of 0.75 (95% CI 0.63, 0.90) in patients with diabetes and 0.73 (95% CI 0.60, 0.88) in patients without diabetes.

The treatment benefit of dapagliflozin over placebo on the primary endpoint was also consistent across other key subgroups, including concomitant heart failure therapy, renal function (eGFR), age, gender, and region.

Patient reported outcome – heart failure symptoms

The treatment effect of dapagliflozin on heart failure symptoms was assessed by the Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), which quantifies heart failure symptom frequency and severity, including fatigue, peripheral oedema, dyspnoea and orthopnoea. The score ranges from 0 to 100, with higher scores representing better health status.

Treatment with dapagliflozin resulted in a statistically significant and clinically meaningful benefit over placebo in heart failure symptoms, as measured by change from baseline at Month 8 in the KCCQ-TSS, (Win Ratio 1.18 [95% CI 1.11, 1.26]; $p < 0.0001$). Both symptom frequency and symptom burden contributed to the results. Benefit was seen both in improving heart failure symptoms and in preventing deterioration of heart failure symptoms.

In responder analyses, the proportion of patients with a clinically meaningful improvement on the KCCQ-TSS from baseline at 8 months, defined as 5 points or more, was higher for the dapagliflozin treatment group compared with placebo. The proportion of patients with a clinically meaningful deterioration, defined as 5 points or more, was lower for the dapagliflozin treatment group compared to placebo. The benefits observed with dapagliflozin remained when applying more conservative cut-offs for larger clinically meaningful change (Table 10).

Table 10 Number and percent of patients with clinically meaningful improvement and deterioration on the KCCQ-TSS at 8 months

Change from baseline at 8 months:	Dapagliflozin 10 mg n ^a =2086	Placebo n ^a =2062		
<i>Improvement</i>	n (%) improved ^b	n (%) improved ^b	Odds ratio ^c (95% CI)	p-value ^f
≥ 5 points	933 (44.7)	794 (38.5)	1.14 (1.06, 1.22)	0.0002
≥ 10 points	689 (33.0)	579 (28.1)	1.13 (1.05, 1.22)	0.0018
≥ 15 points	474 (22.7)	406 (19.7)	1.10 (1.01, 1.19)	0.0300
<i>Deterioration</i>	n (%) deteriorated ^d	n (%) deteriorated ^d	Odds ratio ^e (95% CI)	p-value ^f
≥ 5 points	537 (25.7)	693 (33.6)	0.84 (0.78, 0.89)	<0.0001
≥ 10 points	395 (18.9)	506 (24.5)	0.85 (0.79, 0.92)	<0.0001

^a Number of patients with an observed KCCQ-TSS or who died prior to 8 months.

^b Number of patients who had an observed improvement of at least 5, 10 or 15 points from baseline. Patients who died prior to the given timepoint are counted as not improved.

^c For improvement, an odds ratio > 1 favours dapagliflozin 10 mg.

^d Number of patients who had an observed deterioration of at least 5 or 10 points from baseline. Patients who died prior to the given timepoint are counted as deteriorated.

^e For deterioration, an odds ratio < 1 favours dapagliflozin 10 mg.

^f p-values are nominal.

Nephropathy

There were few events of the renal composite endpoint (confirmed sustained $\geq 50\%$ eGFR decrease, ESRD, or renal death); the incidence was 1.2% in the dapagliflozin group and 1.6% in the placebo group.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with dapagliflozin in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of type 2 diabetes (see section 4.2 for information on paediatric use).

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with dapagliflozin in all subsets of the paediatric population in the prevention of cardiovascular events in patients with chronic heart failure (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Dapagliflozin was rapidly and well absorbed after oral administration. Maximum dapagliflozin plasma concentrations ($C_{\max}$) were usually attained within 2 hours after administration in the fasted state. Geometric mean steady-state dapagliflozin $C_{\max}$ and AUC_{τ} values following once daily 10 mg doses of dapagliflozin were 158 ng/mL and 628 ng h/mL, respectively. The absolute oral bioavailability of dapagliflozin following the administration of a 10 mg dose is 78%. Administration with a high-fat meal decreased dapagliflozin $C_{\max}$ by up to 50% and prolonged $T_{\max}$ by approximately 1 hour, but did not alter AUC as compared with the fasted state. These changes are not considered to be clinically meaningful. Hence, Forxiga can be administered with or without food.

Distribution

Dapagliflozin is approximately 91% protein bound. Protein binding was not altered in various disease states (e.g. renal or hepatic impairment). The mean steady-state volume of distribution of dapagliflozin was 118 liters.

Biotransformation

Dapagliflozin is extensively metabolised, primarily to yield dapagliflozin 3-O-glucuronide, which is an inactive metabolite. Dapagliflozin 3-O-glucuronide or other metabolites do not contribute to the glucose-lowering effects. The formation of dapagliflozin 3-O-glucuronide is mediated by UGT1A9, an enzyme present in the liver and kidney, and CYP-mediated metabolism was a minor clearance pathway in humans.

Elimination

The mean plasma terminal half-life ($t_{1/2}$) for dapagliflozin was 12.9 hours following a single oral dose of dapagliflozin 10 mg to healthy subjects. The mean total systemic clearance of dapagliflozin administered intravenously was 207 mL/min. Dapagliflozin and related metabolites are primarily eliminated via urinary excretion with less than 2% as unchanged dapagliflozin. After administration of a 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin dose, 96% was recovered, 75% in urine and 21% in faeces. In faeces, approximately 15% of the dose was excreted as parent drug.

Linearity

Dapagliflozin exposure increased proportional to the increment in dapagliflozin dose over the range of 0.1 to 500 mg and its pharmacokinetics did not change with time upon repeated daily dosing for up to 24 weeks.

Special populations

Renal impairment

At steady-state (20 mg once-daily dapagliflozin for 7 days), subjects with type 2 diabetes mellitus and mild, moderate or severe renal impairment (as determined by iohexol plasma clearance) had mean systemic exposures of dapagliflozin of 32%, 60% and 87% higher, respectively, than those of subjects with type 2 diabetes mellitus and normal renal function. The steady-state 24-hour urinary glucose excretion was highly dependent on renal function and 85, 52, 18 and 11 g of glucose/day was excreted by subjects with type 2 diabetes mellitus and normal renal function or mild, moderate or severe renal impairment, respectively. The impact of haemodialysis on dapagliflozin exposure is not known.

Hepatic impairment

In subjects with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh classes A and B), mean $C_{\max}$ and AUC of dapagliflozin were up to 12% and 36% higher, respectively, compared to healthy matched

control subjects. These differences were not considered to be clinically meaningful. In subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) mean $C_{\max}$ and AUC of dapagliflozin were 40% and 67% higher than matched healthy controls, respectively.

Elderly (≥ 65 years)

There is no clinically meaningful increase in exposure based on age alone in subjects up to 70 years old. However, an increased exposure due to age-related decrease in renal function can be expected. There are insufficient data to draw conclusions regarding exposure in patients > 70 years old.

Paediatric population

Pharmacokinetics in the paediatric population have not been studied.

Gender

The mean dapagliflozin AUC_{ss} in females was estimated to be about 22% higher than in males.

Race

There were no clinically relevant differences in systemic exposures between White, Black or Asian races.

Body weight

Dapagliflozin exposure was found to decrease with increased weight. Consequently, low-weight patients may have somewhat increased exposure and patients with high weight somewhat decreased exposure. However, the differences in exposure were not considered clinically meaningful.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and fertility. Dapagliflozin did not induce tumours in either mice or rats at any of the doses evaluated in two-year carcinogenicity studies.

Reproductive and developmental toxicity

Direct administration of dapagliflozin to weanling juvenile rats and indirect exposure during late pregnancy (time periods corresponding to the second and third trimesters of pregnancy with respect to human renal maturation) and lactation are each associated with increased incidence and/or severity of renal pelvic and tubular dilatations in progeny.

In a juvenile toxicity study, when dapagliflozin was dosed directly to young rats from postnatal day 21 until postnatal day 90, renal pelvic and tubular dilatations were reported at all dose levels; pup exposures at the lowest dose tested were ≥ 15 times the maximum recommended human dose. These findings were associated with dose-related increases in kidney weight and macroscopic kidney enlargement observed at all doses. The renal pelvic and tubular dilatations observed in juvenile animals did not fully reverse within the approximate 1-month recovery period.

In a separate study of pre- and postnatal development, maternal rats were dosed from gestation day 6 through postnatal day 21, and pups were indirectly exposed *in utero* and throughout lactation. (A satellite study was conducted to assess dapagliflozin exposures in milk and pups.) Increased incidence or severity of renal pelvic dilatation was observed in adult offspring of treated dams, although only at the highest dose tested (associated maternal and pup dapagliflozin exposures were 1,415 times and 137 times, respectively, the human values at the maximum recommended human dose). Additional developmental toxicity was limited to dose-related reductions in pup body weights, and observed only at doses ≥ 15 mg/kg/day (associated with pup exposures that are ≥ 29 times the human values at the maximum recommended human dose). Maternal toxicity was evident only at the highest dose tested, and limited to transient reductions in body weight and food consumption at dose. The no observed adverse effect level (NOAEL) for developmental toxicity, the lowest dose tested, is associated with a

maternal systemic exposure multiple that is approximately 19 times the human value at the maximum recommended human dose.

In additional studies of embryo-foetal development in rats and rabbits, dapagliflozin was administered for intervals coinciding with the major periods of organogenesis in each species. Neither maternal nor developmental toxicities were observed in rabbits at any dose tested; the highest dose tested is associated with a systemic exposure multiple of approximately 1,191 times the maximum recommended human dose. In rats, dapagliflozin was neither embryolethal nor teratogenic at exposures up to 1,441 times the maximum recommended human dose.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose (E460i)
Lactose
Crospovidone (E1202)
Silicon dioxide (E551)
Magnesium stearate (E470b)

Film-coating

Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talc (E553b)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Alu/Alu blister
Pack sizes of 14, 28 and 98 film-coated tablets in non-perforated calendar blisters.
Pack sizes of 10x1, 30x1 and 90x1 film-coated tablets in perforated unit dose blisters.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/795/006 14 film-coated tablets
EU/1/12/795/007 28 film-coated tablets
EU/1/12/795/008 98 film-coated tablets
EU/1/12/795/009 30 x 1 (unit dose) film-coated tablets
EU/1/12/795/010 90 x 1 (unit dose) film-coated tablets
EU/1/12/795/011 10 x 1 (unit dose) film-coated tablets

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 12 November 2012
Date of latest renewal: 28 August 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sweden

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germany

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
United Kingdom

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Forxiga 5 mg Tablets

Type 1 diabetes: Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

Type 2 diabetes: Medicinal product subject to medical prescription.

Heart failure with reduced ejection fraction: Medicinal product subject to medical prescription.

Forxiga 10 mg Tablets

Type 2 diabetes: Medicinal product subject to medical prescription.

Heart failure with reduced ejection fraction: Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.
- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of the new adult indication for dapagliflozin, for the treatment of insufficiently controlled type 1 diabetes mellitus as an adjunct to insulin in patients with BMI ≥ 27 kg/m², when insulin alone does not provide adequate glycaemic control despite optimal insulin therapy, in each Member State, the MAH must agree about the content and format of the educational materials, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The educational materials are aimed at providing guidance on how to manage risk of diabetic ketoacidosis (DKA) in patients with type 1 diabetes.

The MAH shall ensure that in each Member State where dapagliflozin is marketed for type 1 diabetes, all healthcare professionals and patients/carers who are expected to prescribe, dispense or use the product have access to:

- Guide for Health Care Professionals including a prescriber's checklist
- Patient's/Carer's Guide
- Patient Alert Card

The guide for healthcare professionals including the prescriber's checklist should contain the following key elements:

- Dapagliflozin is not a substitute for insulin (and does not alter insulin-sensitivity).
- The risk of DKA is increased with dapagliflozin treatment.
- If treated with dapagliflozin, glucose levels will not adequately reflect insulin needs, and DKA may occur in patients treated with dapagliflozin even if blood glucose levels are below 14 mmol/l (250 mg/dl). Therefore, glucose monitoring must be supplemented by ketone monitoring.
- Patients with euglycaemic DKA may need glucose in addition to standard of care treatment for DKA and dapagliflozin should be discontinued if DKA occurs.
- Guidance to the physician for assessing whether the patient is eligible for dapagliflozin prescription, e.g. patient selection criteria including adherence to insulin treatment and insulin thresholds, patient's beta-hydroxybutyrate (BHB) < 0.6 mmol/L or urine ketones $< 1+$, BMI ≥ 27 kg/m², absence of DKA risk factors.
- Guidance to the physician for assessing whether the patient is prepared and engaged to perform self-ketone testing before and during therapy.
- Summary of the recommendations for patients, particularly regarding blood ketone measurement and managing sick days.
- For pump users: restrict dapagliflozin prescription to patients experienced in pump use, common trouble-shooting strategies when interruptions of insulin delivery via pump occur in case of pump failure.
- Counsel the patient and evaluate their adherence to ketone monitoring while establishing their baseline ketone level 1 to 2 weeks before treatment initiation and ensure the patient:
 - Has received education/training in ketone testing, and interpreting/acting upon test results
 - Is willing/able to perform ketone testing as prescribed
 - Is adequately informed about managing sick days
- Ensure the patient is on optimal insulin therapy prior to initiation of dapagliflozin treatment.
- Dapagliflozin treatment should be temporarily stopped before surgical procedures or in case of hospitalisation for acute serious illness.
- If addition of dapagliflozin leads to marked reduction of insulin need, discontinuation of dapagliflozin should be considered to avoid high risk of DKA.

The patient's/carers' guide should contain the following key elements:

- Dapagliflozin is not a substitute for insulin
- DKA may occur in patients treated with dapagliflozin even if blood glucose levels are below 14 mmol/l (250 mg/dl), i.e. an explanation of the concept of euglycaemic DKA
- Signs/symptoms of DKA - if not adequately managed DKA can be severe and fatal.
- How to measure ketones, how to interpret the results and what to do in case of hyperketonaemia/DKA (contact HCP immediately if BHB > 0.6 mmol/L with symptoms or if BHB > 1.5 mmol/L with or without symptoms)
- Insulin dose reduction during treatment should only be done when needed to prevent hypoglycaemia and should be done cautiously to avoid ketosis and DKA
- Do not start caloric restriction or carbohydrate restriction while treated

The patient alert card should contain the following key elements:

- The Patient Alert Card should be presented to any HCP consulted.
- DKA may occur in patients treated with dapagliflozin even if blood glucose levels are below 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Signs/symptoms of DKA.
- Patients with euglycaemic DKA should receive glucose, insulin and fluids for DKA, dapagliflozin should be discontinued.
- Dapagliflozin should be temporarily stopped before surgical procedures or hospitalisation for acute serious illness.
- Contact details of the dapagliflozin prescriber' and 'Name of patient'.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures:**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
Non-interventional post-authorisation safety study (PASS): In order to estimate the incidence of DKA in T1DM dapagliflozin users following implementation of RMMs in Europe, the MAH should conduct and submit the results from an observational cohort study using existing data sources in European countries where dapagliflozin will be launched for T1DM.	31/12/2026

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON 5 mg****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Forxiga 5 mg film-coated tablets
dapagliflozin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains dapagliflozin propanediol monohydrate equivalent to 5 mg dapagliflozin.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

film-coated tablets

14 film-coated tablets

28 film-coated tablets

30x1 film-coated tablets

90x1 film-coated tablets

98 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/795/001 14 film-coated tablets
EU/1/12/795/002 28 film-coated tablets
EU/1/12/795/003 98 film-coated tablets
EU/1/12/795/004 30 x 1 (unit dose) film-coated tablets
EU/1/12/795/005 90 x 1 (unit dose) film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

forxiga 5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

BLISTERS PERFORATED UNIT DOSE 5 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Forxiga 5 mg tablets
dapagliflozin

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

AstraZeneca AB

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

CALENDAR BLISTERS NON-PERFORATED 5 mg
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Forxiga 5 mg tablets
dapagliflozin

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

AstraZeneca AB

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Monday Tuesday Wednesday Thursday Friday Saturday Sunday

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON 10 mg****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Forxiga 10 mg film-coated tablets
dapagliflozin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains dapagliflozin propanediol monohydrate equivalent to 10 mg dapagliflozin.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

film-coated tablets

10x1 film-coated tablets
14 film-coated tablets
28 film-coated tablets
30x1 film-coated tablets
90x1 film-coated tablets
98 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE****11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/795/006 14 film-coated tablets
EU/1/12/795/007 28 film-coated tablets
EU/1/12/795/008 98 film-coated tablets
EU/1/12/795/009 30 x 1 (unit dose) film-coated tablets
EU/1/12/795/010 90 x 1 (unit dose) film-coated tablets
EU/1/12/795/011 10 x 1 (unit dose) film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

forxiga 10 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

BLISTERS PERFORATED UNIT DOSE 10 mg
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Forxiga 10 mg tablets
dapagliflozin

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

AstraZeneca AB

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

CALENDAR BLISTERS NON-PERFORATED 10 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Forxiga 10 mg tablets
dapagliflozin

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

AstraZeneca AB

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Monday Tuesday Wednesday Thursday Friday Saturday Sunday

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Forxiga 5 mg film-coated tablets dapagliflozin

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What Forxiga is and what it is used for
2. What you need to know before you take Forxiga
3. How to take Forxiga
4. Possible side effects
5. How to store Forxiga
6. Contents of the pack and other information

1. What Forxiga is and what it is used for

What Forxiga is

Forxiga contains the active substance dapagliflozin. It belongs to a group of medicines called “sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors”. They work by blocking the SGLT2 protein in your kidney. By blocking this protein, blood sugar (glucose), salt (sodium) and water are removed from your body via the urine.

What Forxiga is used for

Forxiga is used in adult patients (aged 18 years and older) to treat:

- **Type 1 diabetes**
 - in patients who are overweight or obese.
 - if your type 1 diabetes cannot be controlled with insulin alone.
 - Forxiga is used together with insulin.
- **Type 2 diabetes**
 - if your type 2 diabetes cannot be controlled with diet and exercise.
 - Forxiga can be used on its own or together with other medicines to treat diabetes.
 - It is important to continue to follow the advice on diet and exercise given to you by your doctor, pharmacist or nurse.
- **Heart failure**
 - in patients with symptoms due to a weak pump function of the heart.

What is diabetes and how does Forxiga help?

There are 2 types of diabetes:

- In type 1 diabetes your body hardly makes any insulin.
- In type 2 diabetes your body does not make enough insulin or is not able to use the insulin it makes properly.
- In both types of diabetes, this leads to a high level of sugar in your blood. This can lead to serious problems like heart or kidney disease, blindness, and poor circulation in your arms and legs.

- Forxiga works by removing excess sugar from your body. If you have type 2 diabetes, it can also help prevent heart disease.

What is heart failure and how does Forxiga help?

- This type of heart failure occurs when the heart is weak and cannot pump enough blood to the lungs and the rest of the body. This can lead to serious medical problems and need for hospital care.
- The most common symptoms of heart failure are feeling breathless, feeling tired or very tired all the time, and ankle swelling.
- Forxiga helps protect your heart from getting weaker and improves your symptoms. It can lower the need to go to hospital and can help some patients to live longer.

2. What you need to know before you take Forxiga

Do not take Forxiga

- if you are allergic to dapagliflozin or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Contact a doctor or the nearest hospital straight away:

Diabetic ketoacidosis:

- If you have diabetes and experience feeling sick or being sick, stomach pain, excessive thirst, fast and deep breathing, confusion, unusual sleepiness or tiredness, a sweet smell to your breath, a sweet or metallic taste in your mouth, or a different odour to your urine or sweat or rapid weight loss.
- The above symptoms could be a sign of “diabetic ketoacidosis” – a serious, sometimes life-threatening problem you can get with diabetes because of increased levels of “ketone bodies” in your urine or blood, seen in tests.
- The risk of developing diabetic ketoacidosis may be increased with prolonged fasting, excessive alcohol consumption, dehydration, sudden reductions in insulin dose, or a higher need of insulin due to major surgery or serious illness.
- When you are treated with Forxiga, diabetic ketoacidosis can occur even if your blood sugar is normal.
- The risk of getting diabetic ketoacidosis is different in the two types diabetes:
 - in type 2 diabetes it is rare.
 - in type 1 diabetes the risk is higher - this is because your body hardly produces any insulin, and diabetic ketoacidosis may occur at sudden decreases in insulin dose (such as missed insulin injections, or issues with your insulin pen or pump).

If you have type 1 diabetes:

- Talk with your doctor about the risk of diabetic ketoacidosis before you start to take Forxiga.
- Your doctor will tell you when you may need to measure ketones in your blood or urine and what you need to do when your ketone levels are raised:
 - At blood ketone readings from 0.6 to 1.5 mmol/L (or urine ketones reading +) you may need to take extra insulin, drink water, and if your blood glucose is normal or low, you may need to eat carbohydrates. Measure your ketone levels again in 2 hours. Seek medical advice immediately and stop taking Forxiga if levels persist and symptoms present.
 - At blood ketone readings over 1.5 to 3.0 mmol/L (or urine ketones reading ++) you may be developing diabetic ketoacidosis, seek medical advice immediately and stop taking Forxiga. You may need to take extra insulin, drink water, and if your blood glucose is normal or low, you may need to eat carbohydrates. Measure your ketone levels again in 2 hours.

- At blood ketone readings over 3.0 mmol/L (or urine ketones reading +++) you probably have diabetic ketoacidosis, go to the emergency department without delay and stop taking Forxiga. You may need to take extra insulin, drink water, and if your blood glucose is normal or low, you may need to eat carbohydrates.

If you suspect you have diabetic ketoacidosis, contact a doctor or the nearest hospital straight away and do not take this medicine.

Necrotising fasciitis of the perineum:

- Talk to your doctor immediately if you develop a combination of symptoms of pain, tenderness, redness, or swelling of the genitals or the area between the genitals and the anus with fever or feeling generally unwell. These symptoms could be a sign of a rare but serious or even life-threatening infection, called necrotising fasciitis of the perineum or Fournier's gangrene which destroys the tissue under the skin. Fournier's gangrene has to be treated immediately.

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Forxiga:

- if you have diabetes and have a kidney problem – your doctor may ask you to take additional or a different medicine to control your blood sugar.
- if you have type 1 diabetes and heart failure – your doctor may ask you to take another medicine for your heart failure.
- if you have a liver problem.
- if you are on medicines to lower your blood pressure (anti-hypertensives) and have a history of low blood pressure (hypotension). More information is given below under 'Other medicines and Forxiga'.
- if you have very high levels of sugar in your blood which may make you dehydrated (lose too much body fluid). Possible signs of dehydration are listed in section 4. Tell your doctor before you start taking Forxiga if you have any of these signs.
- if you have or develop nausea (feeling sick), vomiting or fever or if you are not able to eat or drink. These conditions can cause dehydration. Your doctor may ask you to stop taking Forxiga until you recover to prevent dehydration.
- if you often get infections of the urinary tract.

If any of the above applies to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Forxiga.

Diabetes and foot care

If you have diabetes, it is important to check your feet regularly and adhere to any other advice regarding foot care given by your health care professional.

Kidney function

If you have diabetes, your kidneys should be checked before you start taking and whilst you are on this medicine.

Urine glucose

Because of how Forxiga works, your urine will test positive for sugar while you are on this medicine.

Children and adolescents

Forxiga is not recommended for children and adolescents under 18 years of age, because it has not been studied in these patients.

Other medicines and Forxiga

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Especially tell your doctor:

- if you are taking a medicine used to remove water from the body (diuretic).
- if you have type 2 diabetes and are taking other medicines that lower the amount of sugar in your blood such as insulin or a "sulphonylurea" medicine. Your doctor may want to lower the

dose of these other medicines, to prevent you from getting low blood sugar levels (hypoglycaemia).

If you are taking Forxiga for type 1 diabetes, it is important that you keep using insulin.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine. You should stop taking this medicine if you become pregnant, since it is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy. Talk to your doctor about the best way to control your blood sugar while you are pregnant.

Talk to your doctor if you would like to or are breast-feeding before taking this medicine. Do not use Forxiga if you are breast-feeding. It is not known if this medicine passes into human breast milk.

Driving and using machines

Forxiga has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

Taking this medicine with other medicines called sulphonylureas or with insulin can cause too low blood sugar levels (hypoglycaemia), which may cause symptoms such as shaking, sweating and change in vision, and may affect your ability to drive and use machines.

Do not drive or use any tools or machines, if you feel dizzy taking Forxiga.

Forxiga contains lactose

Forxiga contains lactose (milk sugar). If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to take Forxiga

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

How much to take

If you are taking Forxiga for type 1 diabetes:

- The recommended dose is one 5 mg tablet each day.

If you are taking Forxiga for type 2 diabetes or for heart failure:

- The recommended dose is one 10 mg tablet each day.
- Your doctor may start you on a 5 mg dose if you have a liver problem.
- Your doctor will prescribe the strength that is right for you.

Taking this medicine

- Swallow the tablet whole with half a glass of water.
- You can take your tablet with or without food.
- You can take the tablet at any time of the day. However, try to take it at the same time each day. This will help you to remember to take it.

Your doctor may prescribe Forxiga together with other medicine(s). Remember to take these other medicine(s) as your doctor has told you. This will help get the best results for your health.

Diet and exercise can help your body use its blood sugar better. If you have diabetes, it is important to stay on any diet and exercise program recommended by your doctor while taking Forxiga.

If you take more Forxiga than you should

If you take more Forxiga tablets than you should, talk to a doctor or go to a hospital immediately. Take the medicine pack with you.

If you forget to take Forxiga

What to do if you forget to take a tablet depends on how long it is until your next dose.

- If it is 12 hours or more until your next dose, take a dose of Forxiga as soon as you remember. Then take your next dose at the usual time.
- If it is less than 12 hours until your next dose, skip the missed dose. Then take your next dose at the usual time.
- Do not take a double dose of Forxiga to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Forxiga

Do not stop taking Forxiga without talking to your doctor first. If you have diabetes, your blood sugar may increase without this medicine.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Contact a doctor or the nearest hospital straight away if you have any of the following side effects:

- **angioedema**, seen very rarely (may affect up to 1 in 10,000 people).
These are signs of angioedema:
 - swelling of the face, tongue or throat
 - difficulties swallowing
 - hives and breathing problems
- **diabetic ketoacidosis** - this is common in patients with type 1 diabetes (may affect up to 1 in 10 people) and rare in patients with type 2 diabetes (may affect up to 1 in 1,000 people).
These are the signs of diabetic ketoacidosis (see also section 2 Warnings and precautions):
 - increased levels of “ketone bodies” in your urine or blood
 - feeling sick or being sick
 - stomach pain
 - excessive thirst
 - fast and deep breathing
 - confusion
 - unusual sleepiness or tiredness
 - a sweet smell to your breath, a sweet or metallic taste in your mouth or a different odour to your urine or sweat
 - rapid weight loss.

This may occur regardless of blood sugar level. Your doctor may decide to temporarily or permanently stop your treatment with Forxiga.

- **necrotising fasciitis of the perineum** or Fournier’s gangrene, a serious soft tissue infection of the genitals or the area between the genitals and the anus, seen very rarely.

Stop taking Forxiga and see a doctor as soon as possible if you notice any of the following serious side effects:

- **urinary tract infection**, seen commonly (may affect up to 1 in 10 people).
These are signs of a severe infection of the urinary tract:
 - fever and/or chills
 - burning sensation when passing water (urinating)
 - pain in your back or side.

Although uncommon, if you see blood in your urine, tell your doctor immediately.

Contact your doctor as soon as possible if you have any of the following side effects:

- **low blood sugar levels** (hypoglycaemia), seen very commonly (may affect more than 1 in 10 people) in patients with diabetes taking this medicine with a sulphonylurea or insulin.
These are the signs of low blood sugar:
 - shaking, sweating, feeling very anxious, fast heart beat
 - feeling hungry, headache, change in vision
 - a change in your mood or feeling confused.

Your doctor will tell you how to treat low blood sugar levels and what to do if you get any of the signs above.

Other side effects when taking Forxiga:

Common

- genital infection (thrush) of your penis or vagina (signs may include irritation, itching, unusual discharge or odour)
- back pain
- passing more water (urine) than usual or needing to pass water more often
- changes in the amount of cholesterol or fats in your blood (shown in tests)
- increases in the amount of red blood cells in your blood (shown in tests)
- decreases in creatinine renal clearance (shown in tests) in the beginning of treatment
- dizziness
- rash

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

- loss of too much fluid from your body (dehydration, signs may include very dry or sticky mouth, passing little or no urine or fast heartbeat)
- thirst
- constipation
- awakening from sleep at night to pass urine
- dry mouth
- weight decreased
- increases in creatinine (shown in laboratory blood tests) in the beginning of treatment
- increases in urea (shown in laboratory blood tests)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Forxiga

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date, which is stated on the blister or carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Forxiga contains

- The active substance is dapagliflozin.
Each Forxiga 5 mg film-coated tablet (tablet) contains dapagliflozin propanediol monohydrate equivalent to 5 mg dapagliflozin.
- The other ingredients are:
 - tablet core: microcrystalline cellulose (E460i), lactose (see section 2 'Forxiga contains lactose'), crospovidone (E1202), silicon dioxide (E551), magnesium stearate (E470b).
 - film-coating: polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 3350, talc (E553b), yellow iron oxide (E172).

What Forxiga looks like and contents of the pack

Forxiga 5 mg film-coated tablets are yellow and round with diameter of 0.7 cm. They have "5" on one side and "1427" on the other side.

Forxiga 5 mg tablets are available in aluminium blisters in pack sizes of 14, 28 or 98 film-coated tablets in non-perforated calendar blisters and 30x1 or 90x1 film-coated tablets in perforated unit dose blisters.

Not all pack sizes may be marketed in your country.

Marketing Authorisation Holder

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Manufacturer

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sweden

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germany

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
United Kingdom

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Τηλ: +357 22490305

Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:

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

Package leaflet: Information for the patient

Forxiga 10 mg film-coated tablets dapagliflozin

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What Forxiga is and what it is used for
2. What you need to know before you take Forxiga
3. How to take Forxiga
4. Possible side effects
5. How to store Forxiga
6. Contents of the pack and other information

1. What Forxiga is and what it is used for

What Forxiga is

Forxiga contains the active substance dapagliflozin. It belongs to a group of medicines called “sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors”. They work by blocking the SGLT2 protein in your kidney. By blocking this protein, blood sugar (glucose), salt (sodium) and water are removed from your body via the urine.

What Forxiga is used for

Forxiga is used in adult patients (aged 18 years and older) to treat:

- **Type 2 diabetes**
 - if your type 2 diabetes cannot be controlled with diet and exercise.
 - Forxiga can be used on its own or together with other medicines to treat diabetes.
 - It is important to continue to follow the advice on diet and exercise given to you by your doctor, pharmacist or nurse.
- **Heart failure**
 - in patients with symptoms due to a weak pump function of the heart.

What is type 2 diabetes and how does Forxiga help?

- In type 2 diabetes your body does not make enough insulin or is not able to use the insulin it makes properly. This leads to a high level of sugar in your blood. This can lead to serious problems like heart or kidney disease, blindness, and poor circulation in your arms and legs.
- Forxiga works by removing excess sugar from your body. It can also help prevent heart disease.

What is heart failure and how does Forxiga help?

- This type of heart failure occurs when the heart is weak and cannot pump enough blood to the lungs and the rest of the body. This can lead to serious medical problems and need for hospital care.
- The most common symptoms of heart failure are feeling breathless, feeling tired or very tired all the time, and ankle swelling.
- Forxiga helps protect your heart from getting weaker and improves your symptoms. It can lower the need to go to hospital and can help some patients to live longer.

2. What you need to know before you take Forxiga

Do not take Forxiga

- if you are allergic to dapagliflozin or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Contact a doctor or the nearest hospital straight away:

Diabetic ketoacidosis:

- If you have diabetes and experience feeling sick or being sick, stomach pain, excessive thirst, fast and deep breathing, confusion, unusual sleepiness or tiredness, a sweet smell to your breath, a sweet or metallic taste in your mouth, or a different odour to your urine or sweat or rapid weight loss.
- The above symptoms could be a sign of “diabetic ketoacidosis” – a serious, sometimes life-threatening problem you can get with diabetes because of increased levels of “ketone bodies” in your urine or blood, seen in tests.
- The risk of developing diabetic ketoacidosis may be increased with prolonged fasting, excessive alcohol consumption, dehydration, sudden reductions in insulin dose, or a higher need of insulin due to major surgery or serious illness.
- When you are treated with Forxiga, diabetic ketoacidosis can occur even if your blood sugar is normal.

If you suspect you have diabetic ketoacidosis, contact a doctor or the nearest hospital straight away and do not take this medicine.

Necrotising fasciitis of the perineum:

- Talk to your doctor immediately if you develop a combination of symptoms of pain, tenderness, redness, or swelling of the genitals or the area between the genitals and the anus with fever or feeling generally unwell. These symptoms could be a sign of a rare but serious or even life-threatening infection, called necrotising fasciitis of the perineum or Fournier’s gangrene which destroys the tissue under the skin. Fournier’s gangrene has to be treated immediately.

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Forxiga:

- if you have “type 1 diabetes” – the type that usually starts when you are young, and your body does not produce any insulin.
- if you have diabetes and have a kidney problem – your doctor may ask you to take additional or a different medicine to control your blood sugar.
- if you have a liver problem – your doctor may start you on a lower dose.
- if you are on medicines to lower your blood pressure (anti-hypertensives) and have a history of low blood pressure (hypotension). More information is given below under ‘Other medicines and Forxiga’.
- if you have very high levels of sugar in your blood which may make you dehydrated (lose too much body fluid). Possible signs of dehydration are listed in section 4. Tell your doctor before you start taking Forxiga if you have any of these signs.
- if you have or develop nausea (feeling sick), vomiting or fever or if you are not able to eat or drink. These conditions can cause dehydration. Your doctor may ask you to stop taking Forxiga until you recover to prevent dehydration.
- if you often get infections of the urinary tract.

If any of the above applies to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Forxiga.

Diabetes and foot care

If you have diabetes, it is important to check your feet regularly and adhere to any other advice regarding foot care given by your health care professional.

Kidney function

If you have diabetes, your kidneys should be checked before you start taking and whilst you are on this medicine.

Urine glucose

Because of how Forxiga works, your urine will test positive for sugar while you are on this medicine.

Children and adolescents

Forxiga is not recommended for children and adolescents under 18 years of age, because it has not been studied in these patients.

Other medicines and Forxiga

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Especially tell your doctor:

- if you are taking a medicine used to remove water from the body (diuretic).
- if you have type 2 diabetes and are taking other medicines that lower the amount of sugar in your blood such as insulin or a “sulphonylurea” medicine. Your doctor may want to lower the dose of these other medicines, to prevent you from getting low blood sugar levels (hypoglycaemia).

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine. You should stop taking this medicine if you become pregnant, since it is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy. Talk to your doctor about the best way to control your blood sugar while you are pregnant.

Talk to your doctor if you would like to or are breast-feeding before taking this medicine. Do not use Forxiga if you are breast-feeding. It is not known if this medicine passes into human breast milk.

Driving and using machines

Forxiga has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

Taking this medicine with other medicines called sulphonylureas or with insulin can cause too low blood sugar levels (hypoglycaemia), which may cause symptoms such as shaking, sweating and change in vision, and may affect your ability to drive and use machines.

Do not drive or use any tools or machines, if you feel dizzy taking Forxiga.

Forxiga contains lactose

Forxiga contains lactose (milk sugar). If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to take Forxiga

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

How much to take

- The recommended dose is one 10 mg tablet each day.
- Your doctor may start you on a 5 mg dose if you have a liver problem.
- Your doctor will prescribe the strength that is right for you.

Taking this medicine

- Swallow the tablet whole with half a glass of water.
- You can take your tablet with or without food.
- You can take the tablet at any time of the day. However, try to take it at the same time each day. This will help you to remember to take it.

Your doctor may prescribe Forxiga together with other medicine(s). Remember to take these other medicine(s) as your doctor has told you. This will help get the best results for your health.

Diet and exercise can help your body use its blood sugar better. If you have diabetes, it is important to stay on any diet and exercise program recommended by your doctor while taking Forxiga.

If you take more Forxiga than you should

If you take more Forxiga tablets than you should, talk to a doctor or go to a hospital immediately. Take the medicine pack with you.

If you forget to take Forxiga

What to do if you forget to take a tablet depends on how long it is until your next dose.

- If it is 12 hours or more until your next dose, take a dose of Forxiga as soon as you remember. Then take your next dose at the usual time.
- If it is less than 12 hours until your next dose, skip the missed dose. Then take your next dose at the usual time.
- Do not take a double dose of Forxiga to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Forxiga

Do not stop taking Forxiga without talking to your doctor first. If you have diabetes, your blood sugar may increase without this medicine.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Contact a doctor or the nearest hospital straight away if you have any of the following side effects:

- **angioedema**, seen very rarely (may affect up to 1 in 10,000 people).
These are signs of angioedema:
 - swelling of the face, tongue or throat
 - difficulties swallowing
 - hives and breathing problems
- **diabetic ketoacidosis** - this is rare in patients with type 2 diabetes (may affect up to 1 in 1,000 people).
These are the signs of diabetic ketoacidosis (see also section 2 Warnings and precautions):
 - increased levels of “ketone bodies” in your urine or blood
 - feeling sick or being sick
 - stomach pain
 - excessive thirst
 - fast and deep breathing
 - confusion
 - unusual sleepiness or tiredness

- a sweet smell to your breath, a sweet or metallic taste in your mouth or a different odour to your urine or sweat
- rapid weight loss.

This may occur regardless of blood sugar level. Your doctor may decide to temporarily or permanently stop your treatment with Forxiga.

- **necrotising fasciitis of the perineum** or Fournier's gangrene, a serious soft tissue infection of the genitals or the area between the genitals and the anus, seen very rarely.

Stop taking Forxiga and see a doctor as soon as possible if you notice any of the following serious side effects:

- **urinary tract infection**, seen commonly (may affect up to 1 in 10 people).
These are signs of a severe infection of the urinary tract:
 - fever and/or chills
 - burning sensation when passing water (urinating)
 - pain in your back or side.

Although uncommon, if you see blood in your urine, tell your doctor immediately.

Contact your doctor as soon as possible if you have any of the following side effects:

- **low blood sugar levels** (hypoglycaemia), seen very commonly (may affect more than 1 in 10 people) in patients with diabetes taking this medicine with a sulphonylurea or insulin.
These are the signs of low blood sugar:
 - shaking, sweating, feeling very anxious, fast heart beat
 - feeling hungry, headache, change in vision
 - a change in your mood or feeling confused.

Your doctor will tell you how to treat low blood sugar levels and what to do if you get any of the signs above.

Other side effects when taking Forxiga:

Common

- genital infection (thrush) of your penis or vagina (signs may include irritation, itching, unusual discharge or odour)
- back pain
- passing more water (urine) than usual or needing to pass water more often
- changes in the amount of cholesterol or fats in your blood (shown in tests)
- increases in the amount of red blood cells in your blood (shown in tests)
- decreases in creatinine renal clearance (shown in tests) in the beginning of treatment
- dizziness
- rash

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

- loss of too much fluid from your body (dehydration, signs may include very dry or sticky mouth, passing little or no urine or fast heartbeat)
- thirst
- constipation
- awakening from sleep at night to pass urine
- dry mouth
- weight decreased
- increases in creatinine (shown in laboratory blood tests) in the beginning of treatment
- increases in urea (shown in laboratory blood tests)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting](#)

system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Forxiga

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date, which is stated on the blister or carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Forxiga contains

- The active substance is dapagliflozin.
Each Forxiga 10 mg film-coated tablet (tablet) contains dapagliflozin propanediol monohydrate equivalent to 10 mg dapagliflozin.
- The other ingredients are:
 - tablet core: microcrystalline cellulose (E460i), lactose (see section 2 'Forxiga contains lactose'), crospovidone (E1202), silicon dioxide (E551), magnesium stearate (E470b).
 - film-coating: polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 3350, talc (E553b), yellow iron oxide (E172).

What Forxiga looks like and contents of the pack

Forxiga 10 mg film-coated tablets are yellow and diamond-shaped approximately 1.1 x 0.8 cm diagonally. They have "10" on one side and "1428" on the other side.

Forxiga 10 mg tablets are available in aluminium blisters in pack sizes of 14, 28 or 98 film-coated tablets in non-perforated calendar blisters and 10x1, 30x1 or 90x1 film-coated tablets in perforated unit dose blisters.

Not all pack sizes may be marketed in your country.

Marketing Authorisation Holder

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Manufacturer

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sweden

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germany

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park

Macclesfield
SK10 2NA
United Kingdom

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

CDS

Drug Substance Dapagliflozin

Date [REDACTED] 20 [REDACTED]

Supersedes [REDACTED] 20 [REDACTED]

Core Data Sheet
FORXIGA tablets, 5 and 10 mg

[REDACTED]

[REDACTED]

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

1.7 同種同効品一覧表
フォシーガ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
1.7.1 同種同効品一覧表	3

表目次

表 1 同種同効品一覧	4
-------------------	---

1.7.1 同種同効品一覧表

現在国内で使用されている同種同効品の一覧表を表 1 に示した。

1.7 同種同効品一覧表

AstraZeneca

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

販売名	フォシーガ錠 5mg フォシーガ錠 10mg	ジャディアンス錠 10mg ジャディアンス錠 25mg	カナグル錠 100mg	スーグラ錠 25mg スーグラ錠 50mg
一般的 名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール 水和物	エンパグリフロジン	カナグリフロジン水和物	イブラグリフロジン L-プロリン
会社名	アストラゼネカ株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会 社	田辺三菱製薬株式会社	アステラス製薬株式会社
効能・ 効果	2 型糖尿病 1 型糖尿病 慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受 けている患者に限る。 <u>慢性腎臓病</u>	2 型糖尿病	2 型糖尿病	2 型糖尿病 1 型糖尿病
添付文 書改訂 日	2020 年 12 月（承認申請時）	2020 年 7 月改訂（第 1 版）	2019 年 6 月改訂（第 1 版）	2020 年 1 月改訂（第 2 版）

フォシーガ錠：本承認申請に伴う追加箇所は下線にて示した。

	錠10mg	錠25mg
承認番号	22600AMX01387000	22600AMX01386000
販売開始	2015年2月	

選択的SGLT2阻害剤－2型糖尿病治療剤－

エンパグリフロジン製剤

処方箋医薬品^注

ジャディアンス® 錠 10mg
ジャディアンス® 錠 25mg
Jardiance® Tablets 10mg・25mg



® = 登録商標

貯法：室温保存
 有効期間：3年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者
 [輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジャディアンス錠10mg	ジャディアンス錠25mg
有効成分	1錠中 エンパグリフロジン 10mg	1錠中 エンパグリフロジン 25mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール400、黄色三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	ジャディアンス錠10mg	ジャディアンス錠25mg
剤形	淡黄色のフィルムコート錠	
外形		
直径	9.1mm	11.1×5.6mm
厚さ	3.65mm	3.8mm
重さ	257mg	206mg
識別コード		

4. 効能又は効果

2型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与をしないこと。
- 5.2 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- 5.3 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。[8.3、9.2.1、16.6.1参照]
- 5.4 中等度腎機能障害患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。[8.3、9.2.2、16.6.1、17.1.4参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはエンパグリフロジンとして10mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、経過を十分に観察しながら25mg1日1回に増量することができる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[9.1.1、11.1.1参照]

- 8.2 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3カ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
- 8.3 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。[5.3、5.4、9.2参照]
- 8.4 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。[9.1.3、11.1.4参照]
- 8.5 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。[9.1.2、9.2.2、9.8、10.2、11.1.2参照]
- 8.6 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトアシドーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。
 - 8.6.1 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渴、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 8.6.2 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
 - 8.6.3 患者に対し、以下の点を指導すること。
 - ・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渴、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。
 - ・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
 - ・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。[11.1.3参照]
- 8.7 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- 8.8 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- 8.9 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下に掲げる患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取者

[8.1、11.1.1参照]

9.1.2 脱水を起こしやすい患者(血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等)

[8.5、10.2、11.1.2参照]

9.1.3 尿路感染、性器感染のある患者

症状を悪化させるおそれがある。[8.4、11.1.4参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。[5.3、8.3、16.6.1参照]

9.2.2 中等度腎機能障害患者

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の効果が十分に得られない可能性がある。[5.4、8.3、8.5、16.6.1、17.1.4参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度肝機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。本剤の動物実験(ラット)で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が報告されている¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下し、脱水症状(口渇等)の認知が遅れるおそれがある。[8.5、11.1.2参照]

9.8.1 75歳以上の高齢者

国内外の臨床試験の併合解析において、75歳以上の患者では75歳未満の患者と比較し、本剤25mg群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かった。[8.5参照]

10. 相互作用

本剤は投与後血漿中には主に未変化体として存在する²⁾が、一部はUGT2B7、UGT1A3、UGT1A8及びUGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される³⁾(グルクロン酸抱合体として血漿中放射能の3.3～7.4%存在する)²⁾。また、本剤はP-糖蛋白(P-gp)の基質である⁴⁾。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 <i>α</i> -グルコシダーゼ阻害薬 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 インスリン製剤等 [11.1.1参照]	低血糖が起こるおそれがある。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合にはスルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 <i>β</i> 遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等		血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 チアジド系薬剤 ループ利尿薬等 [8.5、9.1.2、11.1.2、16.7.4参照]	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強されるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(2.3%)

低血糖があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこととし、*α*-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。[8.1、8.9、9.1.1、10.2、17.1.3参照]

11.1.2 脱水(0.1%)

口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。[8.5、9.1.2、9.2、9.8、10.2参照]

11.1.3 ケトアシドーシス(頻度不明)

ケトアシドーシス(糖尿病性ケトアシドーシスを含む)があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.4 腎盂腎炎(頻度不明)、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)(頻度不明)、敗血症(頻度不明)

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)があらわれ、敗血症(敗血症性ショックを含む)に至ることがある。[8.4、9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～5%	0.1%未満	頻度不明
感染症	膀胱炎、尿路感染、無症候性細菌尿、外陰部腔カンジダ症	トリコモナス症、細菌性膣炎、外陰部膣炎	
生殖系障害	龟头炎、陰部そう痒症	龟头包皮炎、外陰腔不快感、外陰腔そう痒症	
代謝及び栄養障害	高脂血症		体液量減少
血液及びリンパ系障害	血液濃縮		
神経障害	めまい、味覚異常		
胃腸障害	便秘、腹部膨満		
皮膚及び皮下組織障害	発疹		そう痒症、じん麻疹
腎及び尿路障害	頻尿、多尿、尿量増加		排尿困難
一般・全身障害	口渇、空腹感		

	0.1～5%	0.1%未満	頻度不明
臨床検査	体重減少、尿中ケトン体陽性	血中ケトン体陽性	

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG (1,5-アンヒドログルシトル)低値を示す。尿糖及び血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 雌雄マウスを用いた2年間反復投与がん原性試験(100、300及び1000mg/kg/日)において、1000mg/kg/日の雄で腎腫瘍の発生頻度の増加が認められた。

15.2.2 雌雄ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験(100、300及び700mg/kg/日)において、300mg/kg/日以上で雄で精巣に間細胞腫、700mg/kg/日の雄で腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度の増加が認められた。

15.2.3 マウスに本剤1000mg/kg/日(雄)及びラットに本剤300mg/kg/日(雄)を反復経口投与したときの曝露量(AUC_{0-24h})は、最大臨床推奨用量(1日1回25mg)のそれぞれ約33倍及び約19倍であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に、エンパグリフロジン1、5、10、25、100mgを空腹時単回経口投与したとき⁽ⁱ⁾の血漿中未変化体の血漿中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す⁽ⁱ⁾。

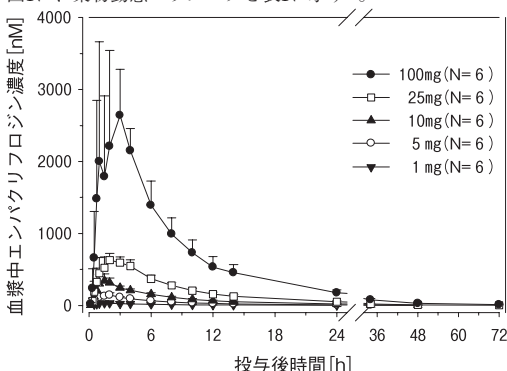


図1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移(算術平均値+標準偏差)

表1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	1mg n=6	5mg n=6	10mg n=6	25mg n=6	100mg n=6
AUC _{0-∞} [nM・h]	266 (23.1)	1140 (10.2)	2670 (10.6)	6180 (13.4)	22800 (25.5)
C _{max} [nM]	36.6 (23.9)	166 (26.6)	379 (19.4)	661 (10.4)	2980 (31.2)
t _{max} [h]	1.25 (1.00-2.00)	2.00 (0.750-2.00)	1.50 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.50 (0.750-4.00)
t _{1/2} [h]	7.76 (13.9)	9.60 (19.9)	9.88 (29.7)	11.7 (30.1)	11.6 (31.9)

算術平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

16.1.2 反復投与

日本人2型糖尿病患者に、エンパグリフロジン10mg及び25mgを空腹時1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移を図2、薬物動態パラメータを表2に示す。C_{max}及びAUC_{0-∞}から算出した累積係数は1.33以下であった。⁽⁶⁾

外国人健康成人男性(16例)にエンパグリフロジン50mgを1日1回経口投与した場合⁽ⁱⁱ⁾、エンパグリフロジンの血漿中濃度は5回目の投与までに定常状態に達した⁽⁷⁾。(外国人データ)

注)本剤の承認用量は10mg及び25mgである。

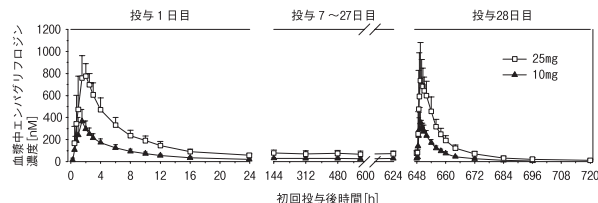


図2 2型糖尿病患者に10mg及び25mgを空腹時反復経口投与後の平均血漿中濃度推移(算術平均値+標準偏差、投与1日目n=20及び19、投与28日目n=18及び17)

表2 2型糖尿病患者に空腹時反復経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

	AUC _{τ,ss} [nM・h]	C _{max,ss} [nM]	t _{max,ss} [h]	t _{1/2,ss} [h]
10mg (n=18)	2610 (16.2)	407 (25.8)	1.50 (0.967-4.00)	14.3 (38.3)
25mg (n=17)	6460 (21.1)	869 (30.2)	1.50 (0.967-6.00)	18.0 (40.7)

算術平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

エンパグリフロジンの絶対バイオアベイラビリティの検討は行っていない。

16.2.2 食事の影響

健康成人に、エンパグリフロジン25mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比(食後投与/空腹時投与)とその90%信頼区間は、63.2[56.7,70.4]%及び84.0[80.9,87.3]%であった。空腹時投与に比べてt_{max}の中央値は1.5時間延長した(表3)。⁽⁸⁾(外国人データ)

表3 健康成人に25mgを空腹時及び食後に単回経口投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ名[単位]	空腹時 n=18	食後 n=17
AUC _{0-∞} [nM・h]	5550(26.0)	4650(24.8)
C _{max} [nM]	867(26.8)	542(27.7)
t _{max} [h]	1.00(0.667-4.00)	2.50(0.667-4.00)

算術平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

16.3 分布

日本人2型糖尿病患者(腎機能正常、8例)にエンパグリフロジン25mgを単回経口投与したときのエンパグリフロジンの血漿蛋白結合率は84.7%であった⁽⁹⁾。

外国人健康成人男性(8例)に¹⁴C-エンパグリフロジン50mg溶液を経口投与したとき⁽ⁱⁱ⁾の血球/血漿の放射能濃度の分布比は28.6～36.8%であった⁽¹⁰⁾(外国人データ)

注)本剤の承認用量は10mg及び25mgである。

16.4 代謝

16.4.1 ヒトの肝ミクロソーム及び単離肝細胞を用いてエンパグリフロジンの代謝を評価した結果、エンパグリフロジンはほとんど代謝を受けなかった⁽¹¹⁾。主たる代謝物の生成にはUGT2B7、UGT1A3、UGT1A8及びUGT1A9が関与しており、CYP酵素の関与はほとんどなかった^{(3),(11)}。エンパグリフロジンはヒト肝ミクロソームのCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4を阻害しなかった^{(12),(13)}。酵素誘導試験においてCYP1A2、2B6、3A4の誘導はみられなかった⁽¹⁴⁾。(in vitroデータ)

16.4.2 健康成人男性に¹⁴C-エンパグリフロジン50mg溶液を経口投与したとき⁽ⁱⁱ⁾(8例)、血漿中には主に未変化体が認められ(血漿中放射能に対する割合は75%超)、主な代謝物はグルクロン酸抱合体であった(血漿中放射能に対する割合は約3.3～7.4%)⁽²⁾。(外国人データ)

注)本剤の承認用量は10mg及び25mgである。

16.5 排泄

16.5.1 日本人健康成人男性(各6例)にエンパグリフロジン10mg及び25mgを単回経口投与したときの投与後72時間までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ投与量の21.3%及び22.9%、腎クリアランスはそれぞれ29.9mL/min及び34.8mL/minであった⁽⁵⁾。

16.5.2 健康成人男性(8例)に¹⁴C-エンパグリフロジン50mg溶液を単回経口投与したとき⁽ⁱⁱ⁾、投与放射能の約54.4%が尿中に、約41.2%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄された放射能に対する未変化体の割合はそれぞれ43.5%及び82.9%であった。⁽²⁾(外国人データ)

16.5.3 エンパグリフロジンはP-gp、BCRP、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3の基質であった。また、エンパグリフロジンはBCRP、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3に対して弱い阻害作用(IC₅₀値:各114、295、71.8、58.6μM)を示したが、P-gpに対して阻害作用を示さなかった。^{(4),(15),(16)}(in vitroデータ)

注)本剤の承認用量は10mg及び25mgである。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

日本人腎機能正常及び軽度、中等度、高度腎機能障害の2型糖尿病患者にエンパグリフロジン25mg単回経口投与を行った(表4)。単回投与後の薬物動態パラメータの正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、軽度、中等度、高度腎機能障害患者でそれぞれC_{max}について、93.5[72.2,121]%、92.2[71.2,119]%、94.0[72.6,122]%で

あり、 $AUC_{0-\infty}$ について129[106,157]％、144[118,175]％、152[125,185]％であった。投与後24時間までの尿中グルコース排泄量(UGE_{0-24h})のベースラインからの変化量は腎機能の低下とともに減少した。⁹⁾ 外国人末期腎不全患者(8例)にエンバグリフロジン50mg^(注)単回経口投与を行った場合、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、104[81.2,133]％及び148[120,183]％であった。 UGE_{0-24h} のベースラインからの変化量の平均値(標準誤差)は0.78(0.90)gであった。¹⁷⁾(外国人データ)[5.4、9.2.2参照]

表4 正常腎機能患者及び腎機能障害患者に25mg単回経口投与後の薬物動態／薬力学パラメータ

パラメータ名 [単位]	正常 腎機能 ^{†1)} n=8	軽度 腎機能障害 ^{†1)} n=8	中等度 腎機能障害 ^{†1)} n=8	高度 腎機能障害 ^{†1)} n=8
$AUC_{0-\infty}$ [nM・h]	7560(14.9)	9730(14.7)	10800(9.18)	12200(40.1)
C_{max} [nM]	1070(18.1)	1030(34.4)	1000(26.4)	1070(42.3)
t_{max} ^{†2)} [h]	2.50 (1.00-2.50)	2.50 (1.00-4.00)	2.50 (0.667-6.00)	3.25 (1.00-6.00)
fe_{0-24h} [%]	16.5(18.5)	14.3 ^{†3)} (20.9)	11.4(28.7)	4.24(41.3)
$CL_{R,0-24h}$ [mL/min]	23.8(24.3)	16.8 ^{†3)} (23.8)	13.5(33.3)	4.67(42.3)
UGE_{0-24h} ^{†5)} [g]	75.0(4.84)	62.6 ^{†4)} (5.75)	57.9(4.86)	23.7 ^{†3)} (5.24)

平均値(変動係数%)

†1) 正常腎機能：推定糸球体濾過量(eGFR)≥90mL/min/1.73m²

軽度腎機能障害：eGFR 60～<90mL/min/1.73m²

中等度腎機能障害：eGFR 30～<60mL/min/1.73m²

高度腎機能障害：eGFR 15～<30mL/min/1.73m²

†2) 中央値(最小値－最大値)

†3)n=7

†4)n=6

†5) 投与後24時間までの尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量の調整平均値(標準誤差)

16.6.2 肝機能障害者

肝機能正常被験者(n=12)及び軽度(Child-Pughスコア5又は6、n=8)、中等度(Child-Pughスコア7～9、n=8)、高度(Child-Pughスコア10～15、n=8)肝機能障害者にエンバグリフロジン50mg単回経口投与を行った^(注)。単回投与後の薬物動態パラメータの肝機能正常被験者に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、軽度、中等度及び高度肝機能障害者でそれぞれ C_{max} について104[82.3,131]％、123[97.7,156]％、148[118,187]％であり、 $AUC_{0-\infty}$ について123[98.9,153]％、147[118,183]％、175[140,218]％であった。¹⁸⁾(外国人データ)

16.6.3 高齢者

2型糖尿病患者3208例(日本人患者628例を含む)を用いた母集団薬物動態解析の結果、年齢が50歳の場合に比べて $AUC_{\tau,ss}$ は65歳では8.00%、75歳では12.5%高くなると予測された¹⁹⁾。

注) 本剤の承認用量は10mg及び25mgである。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ゲムフィブロジルとの併用

健康成人(18例)にゲムフィブロジル(OATP1B1、OAT3及びCYP2C8の阻害剤)600mg1日2回(1200mg/日)5日間反復経口投与し、ゲムフィブロジル投与開始後3日目にエンバグリフロジン25mgを単回経口併用投与した場合、エンバグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその90%信頼区間は $AUC_{0-\infty}$ で159[152,166]％、 C_{max} で115[106,125]％であった²⁰⁾(外国人データ)。

16.7.2 リファンピシンとの併用

健康成人(18例)にエンバグリフロジン10mgと、リファンピシン(OATP1B1及びOATP1B3の阻害剤)600mgを単回経口併用投与した場合、エンバグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその90%信頼区間は $AUC_{0-\infty}$ で135[130,141]％、 C_{max} で175[160,192]％であった²¹⁾(外国人データ)。

16.7.3 プロベネシドとの併用

健康成人(16例)にプロベネシド(OAT3及びUGTの阻害剤)500mgを1日2回4日間反復経口投与し、プロベネシド投与開始後2日目にエンバグリフロジン10mgを単回経口併用投与した場合、エンバグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその90%信頼区間は $AUC_{0-\infty}$ で153[146,161]％、 C_{max} で126[114,139]％であった²¹⁾(外国人データ)。

16.7.4 その他の薬剤との併用

エンバグリフロジンの薬物動態はメトホルミン²²⁾、グリメペリド(CYP2C9で代謝される)⁷⁾、ビオグリタゾン(CYP2C8及び3A4で代謝される)^{23)、24)}、シタグリブチン²⁵⁾、リナグリブチン²⁶⁾、ワルファリン(CYP2C9の基質)²⁷⁾、ベラパミル(P-糖蛋白阻害剤)²⁸⁾、ラミプリル²⁸⁾、シンバスタチン(CYP3A4の基質)²⁹⁾、利尿薬(ヒドロクロロチアジド及びトラセミド)³⁰⁾との併用による影響はみられなかった(表5)。また、エンバグリフロジンの併用によるメトホルミン²²⁾、グリメペリド⁷⁾、ビオグリタゾン^{23)、24)}、シタグリブチン²⁵⁾、リナグリブチン²⁶⁾、ワルファリン²⁷⁾、ジゴキシン²⁸⁾、ラミプリル²⁸⁾、シンバスタチン²⁹⁾、利尿薬(ヒドロクロロチアジド及びトラセミド)³⁰⁾、経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル)³¹⁾の薬物動態への臨床的に問題となる影響はみられなかった(表6)。(外国人データ)

表5 エンバグリフロジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬 用量	本剤 用量	薬物動態パラメータ 幾何平均値の比(%) (90%信頼区間) 併用／単独	
			$AUC_{\tau,ss}$	$C_{max,ss}$
メトホルミン	1000mg 1日2回	50mg ^(注) 1日1回	96.9 (92.3,102)	100 (88.8,114)
グリメペリド	1mg 単回	50mg 1日1回	95.2 (92.0,98.5)	95.6 (88.2,103)
ビオグリタゾン	45mg 1日1回	50mg 1日1回	100 (96.1,105)	93.4 (85.1,103)
シタグリブチン	100mg 1日1回	50mg 1日1回	110 (104,117)	108 (97.0,119)
リナグリブチン	5mg 1日1回	50mg 1日1回	102 (96.5,107)	88.3 (78.8,98.9)
ワルファリン	25mg 単回	25mg 1日1回	101 (96.9,105)	101 (89.8,113)
ベラパミル	120mg 単回	25mg 単回 ^{†)}	103 (98.9,107)	92.4 (85.4,100)
ラミプリル	5mg 1日1回	25mg 1日1回	96.6 (93.1,100)	105 (97.7,112)
シンバスタチン	40mg 単回	25mg 単回 ^{†)}	102 (98.9,105)	109 (96.9,124)
ヒドロクロロチアジド	25mg 1日1回	25mg 1日1回	107 (97.1,118)	103 (88.6,119)
トラセミド	5mg 1日1回	25mg 1日1回	108 (100,116)	108 (97.9,118)

†) 単回投与での評価のため $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} から計算

表6 併用薬の薬物動態に及ぼすエンバグリフロジンの影響

併用薬	併用薬 用量	本剤 用量	薬物動態パラメータ 幾何平均値の比(%) (90%信頼区間) 併用／単独	
			$AUC_{\tau,ss}$	$C_{max,ss}$
メトホルミン	1000mg 1日2回	50mg 1日1回	101 (95.9,106)	104 (96.5,111)
グリメペリド	1mg 単回 ^{†)}	50mg 1日1回	93.3 (86.1,101)	104 (89.5,121)
ビオグリタゾン	10mg 1日1回	10mg 1日1回	ビオグリタゾン	
			90.0 (77.9,104)	87.7 (73.9,104)
			ビオグリタゾン M-Ⅲ	
			99.4 (87.4,113)	95.7 (77.3,119)
			ビオグリタゾン M-Ⅳ	
			95.0 (85.3,106)	92.6 (77.3,111)
	45mg 1日1回	25mg 1日1回	ビオグリタゾン	
			89.0 (72.7,109)	90.2 (66.8,122)
			ビオグリタゾン M-Ⅲ	
			99.5 (89.1,111)	104 (80.8,133)
			ビオグリタゾン M-Ⅳ	
			101 (91.6,111)	113 (90.8,139)
	50mg 1日1回	25mg 1日1回	ビオグリタゾン	
			91.1 (77.4,107)	89.9 (71.0,114)
			ビオグリタゾン M-Ⅲ	
			98.9 (90.7,108)	91.9 (77.1,110)
			ビオグリタゾン M-Ⅳ	
			96.1 (91.9,101)	89.0 (76.5,103)
シタグリブチン	100mg 1日1回	50mg 1日1回	103 (99.0,107)	109 (101,117)
リナグリブチン	5mg 1日1回	50mg 1日1回	103 (96.1,111)	102 (86.9,119)
ワルファリン	25mg 単回 ^{†)}	25mg 1日1回	R-ワルファリン	
			98.5 (95.3,102)	97.9 (91.1,105)
			S-ワルファリン	
			95.9 (93.4,98.4)	98.9 (91.8,106)
ジゴキシン	0.5mg 単回 ^{†)}	25mg 1日1回	106 (96.7,116)	114 (99.3,131)

併用薬	併用薬 用量	本剤 用量	薬物動態パラメータ 幾何平均値の比(%) (90%信頼区間) 併用／単独	
			AUC _{τ,ss}	C _{max,ss}
ラミプリル	5mg 1日1回	25mg 1日1回	ラミプリル	
			108 (101,116)	104 (89.7,120)
			ラミプリラート	
			98.7 (96.0,101)	98.3 (92.7,104)
シンバスタチン	40mg 単回 ^{†)}	25mg 単回	シンバスタチン	
			101 (80.1,128)	97.2 (76.3,124)
			シンバスタチン酸	
			105 (90.1,122)	97.3 (84.9,111)
ヒドロクロロチアジド	25mg 1日1回	25mg 1日1回	96.3 (89.1,104)	102 (88.6,117)
			トラセミド	
			101 (99.1,104)	104 (93.8,116)
			トラセミド-M1	
トラセミド	5mg 1日1回	25mg 1日1回	104 (100,109)	103 (94.1,112)
			トラセミド-M3	
			103 (95.9,111)	102 (97.7,107)
			103 (97.6,108)	99.2 (93.4,105)
エチニルエストラジオール	30 μg 1日1回	25mg 1日1回	102 (98.5,105)	106 (99.5,113)

†) 単回投与での評価のためAUC_{0-∞}, C_{max}から計算

注) 本剤の承認用量は10mg及び25mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

食事、運動療法を実施したにもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人の2型糖尿病患者を対象に、本剤5mg、10mg、25mg又は50mgを1日1回12週間経口投与した^{※)} プラセボ対照二重盲検による用量反応試験を行った。HbA1c(主要評価項目：NGSP値)の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤10mg及び25mgはいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。³²⁾

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=109)	7.94	0.30(0.09)	－
10mg群 (n=109)	7.93	－0.40(0.09)	－0.70(0.08) [－0.85,－0.55]
25mg群 (n=109)	7.93	－0.65(0.09)	－0.95(0.08) [－1.10,－0.80]

n：ランダム化された症例数

投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量(SE)

(ANCOVA：LOCF)

上述の試験で、本剤10mg又は25mgを服用して12週間投与した患者は、同一用量及び用法で合計52週間の長期投与を行った。その結果、HbA1cの投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続していた。

低血糖の副作用発現割合は、本剤10mgで1.8%(2/109例)、本剤25mgで2.8%(3/109例)であった。³²⁾

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	投与前値	投与前値からの変化量
10mg群(n=109)	7.92	－0.67(0.09)
25mg群(n=109)	7.92	－0.86(0.09)

n：ランダム化された症例数

投与前値からの変化量：調整平均変化量(SE)

(ANCOVA：OC)

52週間投与における副作用の発現割合は、本剤10mgで19.3%(21/109例)、本剤25mgで18.3%(20/109例)であった。本剤10mgでの主な副作用は尿路感染3.7%(4/109例)、亀頭炎及び体重減少2.8%(3/109例)であり、低血糖は1.8%(2/109例)であった。本剤25mgでの主な副作用は頻尿6.4%(7/109例)、便秘3.7%(4/109例)、口渇及び体重減少3.7%(4/109例)であり、低血糖は2.8%(3/109例)であった。³²⁾

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

食事、運動療法を実施したにもかかわらず血糖コントロールが不十分な外国人及び日本人の2型糖尿病患者を対象に、本剤10mg、25mg、シタ

グリプチン又はプラセボを1日1回24週間経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。HbA1c(主要評価項目：NGSP値)及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤10mg及び25mgはいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重の投与前値からの調整平均変化量のプラセボとの差は、本剤10mg及び25mgでそれぞれ－1.93kg及び－2.15kgであった。副作用の発現割合は、プラセボで6.8%(15/221例)、本剤10mgで10.1%(22/217例)、本剤25mgで17.6%(38/216例)であった。主な副作用は、本剤10mgでは頻尿、多尿、口渇でいずれも1.4%(3/217例)、本剤25mgでは口渇2.8%(6/216例)、頻尿1.9%(4/216例)、多尿及び尿路感染1.4%(3/216例)であり、低血糖の副作用発現割合は、プラセボで0.5%(1/221例)、本剤10mgで0.5%(1/217例)、本剤25mgで0.5%(1/216例)であった。³³⁾

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=219、うち日本人41)	7.92	0.08(0.05)	－	11.7(2.0)	－
10mg群 (n=216、うち日本人43)	7.89	－0.65(0.05)	－0.74(0.07) [－0.88,－0.59]	－19.4(2.0)	－31.1(2.9) [－36.7,－25.5]
25mg群 (n=216、うち日本人45)	7.86	－0.76(0.05)	－0.85(0.07) [－0.99,－0.70]	－24.3(2.0)	－36.0(2.9) [－41.6,－30.4]

n：ランダム化された症例数

投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量(SE)

(ANCOVA：LOCF)

上述の試験で、本剤10mg又は25mgを服用して24週間投与した患者は、同一用量及び用法で延長試験に移行した。先行試験と合わせて合計52週間(中間解析)の投与を行った。その結果、HbA1c及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続しており、投与52週時ではいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重の投与前値からの調整平均変化量のプラセボとの差は、本剤10mg及び25mgでそれぞれ－1.42kg及び－2.53kgであり、その体重減少作用は52週間にわたって持続していた。

52週間投与における副作用の発現割合は、プラセボで10.0%(22/221例)、本剤10mgで14.3%(31/217例)、本剤25mgで18.5%(40/216例)であった。主な副作用は、本剤10mgでは頻尿及び尿路感染1.8%(4/217例)、多尿及び口渇1.4%(3/217例)、本剤25mgでは口渇2.8%(6/216例)、頻尿2.3%(5/216例)、多尿1.9%(4/216例)であり、低血糖の副作用発現割合は、プラセボで0.5%(1/221例)、本剤10mgで0.5%(1/217例)、本剤25mgで0.5%(1/216例)であった。³⁴⁾

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=219、うち日本人41)	7.92	0.10(0.05)	－	11.8(2.0)	－
10mg群 (n=216、うち日本人43)	7.89	－0.66(0.05)	－0.76(0.08) [－0.91,－0.61]	－18.2(2.0)	－30.1(2.9) [－35.7,－24.5]
25mg群 (n=216、うち日本人45)	7.86	－0.81(0.05)	－0.91(0.08) [－1.06,－0.76]	－23.9(2.0)	－35.7(2.9) [－41.3,－30.1]

n：ランダム化された症例数

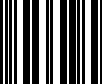
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量(SE)

(ANCOVA：LOCF)

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

既存の経口血糖降下薬であるスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、DPP-4阻害剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又は速効型インスリン分泌促進剤による治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者に本剤10mg又は25mgを1日1回52週間併用経口投与した時の安全性及び有効性を評価した。その結果、HbA1cの投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続していた。

本剤10mg及び25mgにおける副作用の発現割合は、スルホニルウレア剤併用時でそれぞれ14.0%(19/136例)及び18.2%(25/137例)、ビグアナイド系薬剤併用時でそれぞれ19.1%(13/68例)及び13.8%(9/65例)、チアゾリジン系薬剤併用時でそれぞれ14.6%(20/137例)及び14.0%(19/136例)、DPP-4阻害剤併用時でそれぞれ13.2%(9/68例)及び25.4%(18/71例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用時でそれぞれ10.1%(7/69例)及び7.1%(5/70例)、速効型インスリン分泌促進剤併用時でそれぞれ12.9%(9/70例)及び12.9%(9/70例)であり、主な副作用は、頻尿0.0%～9.9%、夜間頻尿0.0%～4.2%であった。低血糖の副作用発現割合は、スルホニルウレア剤併用時でそれぞれ6.6%(9/136例)及び7.3%(10/137例)、ビグアナイド系薬剤併用時でそれぞれ1.5%(1/68例)及び4.6%(3/65例)、チアゾリジン系薬剤併用時でそれぞれ0.7%(1/137例)及び0.7%(1/136例)、DPP-4阻害剤併用時でそれぞれ0.0%(0/68例)及び4.2%(3/71例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用時でそれぞれ0.0%(0/69



例)及び0.0%(0/70例)、速効型インスリン分泌促進剤併用時でそれぞれ0.0%(0/70例)及び4.3%(3/70例)であった。³⁵⁾

併用薬剤	本剤の 投与量(n)	HbA1c(NGSP値)(%)	
		投与前値	投与前値からの変化量
スルホニル尿素剤	10mg(n=136)	7.99	-0.93(0.05)
	25mg(n=137)	8.06	-0.96(0.05)
ビグアナイド系薬剤	10mg(n=68)	7.68	-0.81(0.06)
	25mg(n=65)	7.51	-0.98(0.06)
チアゾリジン系薬剤	10mg(n=137)	7.85	-0.90(0.05)
	25mg(n=136)	7.95	-0.96(0.05)
DPP-4阻害剤	10mg(n=68)	7.78	-1.00(0.06)
	25mg(n=71)	7.82	-0.83(0.06)
α -グルコシダーゼ 阻害剤	10mg(n=69)	7.78	-0.87(0.06)
	25mg(n=70)	7.56	-0.77(0.06)
速効型インスリン分 泌促進剤	10mg(n=70)	8.01	-0.98(0.08)
	25mg(n=70)	7.98	-0.98(0.08)

n：ランダム化された症例数

投与前値からの変化量：調整平均変化量(SE)
(ANCOVA：LOCF)

17.1.4 腎機能低下2型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

腎機能障害を有する2型糖尿病患者に、本剤10mg又は25mgを1日1回52週間経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。投与24週時のHbA1c(主要評価項目：NGSP値)の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤10mgは軽度腎機能障害患者(eGFR 60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満)で、本剤25mgは軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者(eGFR 45mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満)において、いずれもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。

投与52週後における副作用発現割合は、プラセボ群で27.3%(87/319例)、本剤10mgで37.0%(37/100例)、本剤25mgで31.5%(101/321例)であり、主な副作用は低血糖(プラセボ：14.4%(46/319例)、10mg投与群：16.0%(16/100例)、25mg投与群：15.9%(51/321例))及び尿路感染(プラセボ：5.6%(18/319例)、10mg投与群：5.0%(5/100例)、25mg投与群：4.7%(15/321例))であった。³⁶⁾(外国人データ)

軽度腎機能障害患者(eGFR 60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満)

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=95)	8.09	0.06(0.07)	—
10mg群 (n=98)	8.02	-0.46(0.07)	-0.52(0.10) [-0.72, -0.32]
25mg群 (n=97)	7.96	-0.63(0.07)	-0.68(0.10) [-0.88, -0.49]

n：ランダム化された症例数

投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量(SE)
(ANCOVA：LOCF)

中等度腎機能障害患者(eGFR 45mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満)

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=89)	8.08	-0.08(0.07)	—
25mg群 (n=91)	8.12	-0.54(0.07)	-0.46(0.10) [-0.66, -0.27]

n：ランダム化された症例数

投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量(SE)
(ANCOVA：LOCF)

注)本剤の承認用量は10mg及び25mgである。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 GLP-1受容体作動薬との併用療法長期投与試験(国内製造販売後臨床試験)

GLP-1受容体作動薬による治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者に本剤10mg又は25mgを1日1回52週間併用経口投与した時の安全性及び有効性を評価した。投与52週におけるHbA1cの投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであった。本剤10mg及び25mgにおける低血糖の副作用発現割合は、それぞれ0.0%(0/32例)及び3.0%(1/33例)であった。³⁷⁾

併用薬剤	本剤の 投与量(n)	HbA1c(NGSP値)(%)	
		投与前値	投与前値からの変化量
GLP-1受容体作動薬	10mg(n=32)	8.83	-0.55(0.15)
	25mg(n=33)	8.68	-0.77(0.14)

n：ランダム化された症例数

投与前値からの変化量：調整平均変化量(SE)
(MMRM：OC)

17.2.2 インスリン製剤との併用療法長期投与試験(国内製造販売後臨床試験)

インスリン製剤による治療にもかかわらず血糖コントロール不十分な日本人2型糖尿病患者を対象に一定用量のインスリンに本剤10mg、25mgを1日1回52週間併用投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。投与16週におけるHbA1cの投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤10mg、25mgはいずれもプラセボ投与群に比べて有意な差が認められた。³⁸⁾

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	投与前値	16週時の投与前 値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群(n=90)	8.70	0.00(0.07)	—
10mg群(n=86)	8.83	-0.92(0.07)	-0.92(0.09) [-1.11, -0.73]
25mg群(n=90)	8.74	-1.00(0.07)	-1.00(0.09) [-1.18, -0.82]

n：ランダム化された症例数

投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量(SE)
(ANCOVA：LOCF)

また、その後インスリンの用量を調節可として52週まで継続投与し、長期の安全性及び有効性をプラセボと比較検討した。52週におけるHbA1cの投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであった。52週間投与における低血糖の副作用発現割合は、プラセボで15.6%(14/90例)、本剤10mgで20.9%(18/86例)、本剤25mgで24.4%(22/90例)であり、重度の低血糖はみられなかった。

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	投与前値	52週時の投与前 値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群(n=90)	8.70	0.01(0.07)	—
10mg群(n=86)	8.83	-0.89(0.07)	-0.90(0.10) [-1.09, -0.70]
25mg群(n=90)	8.74	-0.95(0.07)	-0.96(0.10) [-1.15, -0.77]

n：ランダム化された症例数

投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量(SE)
(ANCOVA：LOCF)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

腎臓で濾過されたグルコースは近位尿細管に存在するヒトナトリウム-グルコース共役輸送担体2(SGLT2)によってほぼ完全に再吸収され、わずかではあるがSGLT1によっても再吸収される³⁹⁾。エンパグリフロジンはSGLT2選択的な競合阻害剤で、腎臓によるグルコースの再吸収を阻害することにより尿中グルコース排泄量を増加させ、血糖を低下させる⁴⁰⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 SGLT2阻害作用

*In vitro*試験で、エンパグリフロジンはSGLT2を選択的に阻害し(IC₅₀：1.3nM)、ヒトSGLT1(IC₅₀：6278nM)と比較して約5000倍の選択性を示した⁴¹⁾(*in vitro*)。

18.2.2 尿中グルコース排泄促進作用

糖尿病モデル動物(db/dbマウス及びZucker糖尿病肥満[ZDF]ラット)において、エンパグリフロジンは単回経口投与により尿中グルコース排泄量(投与後7時間)を増加させた⁴⁰⁾。日本人2型糖尿病患者にエンパグリフロジン1mg、5mg、10mg、25mg又はプラセボを1日1回4週間反復経口投与した⁴²⁾。エンパグリフロジンはプラセボに比べ投与28日目の投与24時間後までの累積尿中グルコース排泄量を増加させた⁶⁾。

18.2.3 血糖低下作用

糖尿病モデル動物(db/dbマウス及びZDFラット)において、エンパグリフロジンは単回経口投与により血糖低下作用を示した⁴⁰⁾。さらに、ZDFラットにおいて、エンパグリフロジンは1日1回5週間反復経口投与により、投与22日目(摂食下)及び投与37日目(絶食下)の血中グルコース濃度並びにHbA1cを低下させた⁴²⁾。

日本人2型糖尿病患者にプラセボ、エンパグリフロジン10mg又は25mgを1日1回24週間反復経口投与した。エンパグリフロジンはプラセボに比べHbA1cを低下させた³³⁾。

注)本剤の承認用量は10mg及び25mgである。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

エンパグリフロジン(Empagliflozin)(JAN, INN)

化学名

(1S)-1,5-Anhydro-1-C-[4-chloro-3-[(4-[(3S)-oxolan-3-yl]oxy)phenyl)methyl]phenyl]-D-glucitol

分子式

C₂₈H₃₂ClO₇

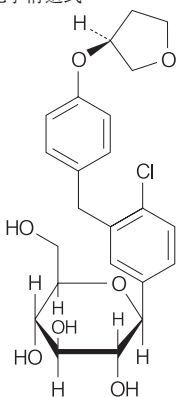
分子量

450.91

性状

白色から黄白色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

化学構造式



融点

150°C ± 2°C

分配係数

logD (pH7.4) = logP = 1.7

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ジャディアンス錠10mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

700錠[14錠(PTP)×50]

500錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈ジャディアンス錠25mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

23. 主要文献

- 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.6)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.4)
- Sarashina A. et al.: Drug Metab. Pharmacokinet. 2013; 28(3): 213-219
- 社内資料：日本人2型糖尿病患者を対象とした4週間反復投与試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.3)
- Macha S. et al.: J Diabetes Res. Clin. Metab. 2012; 1: 14
- 社内資料：食事の影響及び用量比例性試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.1)
- 社内資料：日本人2型糖尿病患者を対象とした腎機能障害試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：ヒトADME試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.4)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.4)
- Macha S. et al.: Diabetes Obes. Metab. 2014; 16(3): 215-222
- Macha S. et al.: Diabetes Obes. Metab. 2014; 16(2): 118-123
- 社内資料：2型糖尿病患者母集団薬物動態解析(2014年12月26日承認、CTD 2.7.2.2)
- 社内資料：ゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：リファンピシン及びプロベネシドとの薬物相互作用試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
- Macha S. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2013; 51(2): 132-140
- 社内資料：ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)

25) Brand T. et al.: Adv. Ther. 2012; 29(10): 889-899

26) Friedrich C. et al.: Clin. Ther. 2013; 35(1): A33-A42

27) Macha S. et al.: Diabetes Obes. Metab. 2013; 15(4): 316-323

28) Macha S. et al.: Clin. Ther. 2013; 35(3): 226-235

29) 社内資料：シンバスタチンとの薬物相互作用試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)

30) 社内資料：利尿薬(ヒドロクロチアジド及びトラスセミド)との薬物相互作用試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)

31) Macha S. et al.: Clin. Drug. Invest. 2013; 33(5): 351-357

32) 社内資料：国内第Ⅱ相用量検討及び長期安全性試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.4)

33) 社内資料：日本人2型糖尿病患者を含む国際共同第Ⅲ相24週投与試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.4)

34) 社内資料：国際共同第Ⅲ相延長試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.4)

35) 社内資料：国内第Ⅲ相併用療法長期投与試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.4)

36) 社内資料：腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.4)

37) Terauchi Y. et al.: Diabetes Ther. 2019 Jun; 10(3): 951-963

38) 社内資料：インスリン製剤との併用療法長期投与試験

39) Gerich JE.: Diabetic Med.: 2010; 27: 136-142

40) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(*in vivo*単回)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.2.2)

41) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(*in vitro*)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.2.2)

42) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(*in vivo*反復)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

0120-189-779

(受付時間)9:00~18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

東京都品川区大崎2丁目1番1号

26.2 販売提携

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通5丁目1番28号



2019年6月改訂(第1版)D13

日本標準商品分類番号
873969

貯 法：室温保存
有効期間：3年
規制区分：処方箋医薬品^{注)}

SGLT2阻害剤 - 2型糖尿病治療剤 -
カナグリフロジン水和物錠

カナグル[®]錠 100mg
CANAGLU[®] Tablets

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX00744
販売開始	2014年9月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者
[輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 (1錠中)	カナグリフロジン水和物102mg (カナグリフロジンとして100mg)
添加剤	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、 クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステア リルナトリウム、タルク、ポリビニルアルコール(部 分けん化物)、マクロゴール4000、酸化チタン、黄 色三二酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

性状・剤形	うすい黄色・フィルムコーティング錠
外形	 直径(mm):7.6 厚さ(mm):3.4 重量(mg):144.3

4. 効能又は効果

2型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与をしないこと。
- 5.2 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。
[8.5、9.2.1、16.6.1参照]
- 5.3 中等度腎機能障害患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。
[8.5、9.2.2、16.6.1、17.1.1-17.1.3参照]
- 5.4 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはカナグリフロジンとして100mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。
[9.1.2、11.1.1参照]
- 8.2 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者(高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等)においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。
[9.1.3、9.2.2、9.8.2、10.2、11.1.2参照]

- 8.3 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。
[9.1.4、11.1.4参照]
- 8.4 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
- 8.5 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。
[5.2、5.3、9.2.1、9.2.2参照]
- 8.6 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトosisがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。
 - ・悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。
 - ・特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
 - ・患者に対し、以下の点を指導すること。
 - ・ケトアシドーシスの症状(悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等)。
 - ・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
 - ・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。
[11.1.3参照]
- 8.7 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- 8.8 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- 8.9 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。
[11.1.1参照]
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
 - 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 心不全(NYHA心機能分類Ⅳ)のある患者
使用経験がなく、安全性が確立していない。
 - 9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態
 - ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - ・激しい筋肉運動

・過度のアルコール摂取者

[8.1、11.1.1参照]

9.1.3 脱水を起こしやすい患者(血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等)

本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。[8.2、10.2、11.1.2参照]

9.1.4 尿路感染、性器感染のある患者

症状を悪化させるおそれがある。[8.3、11.1.4参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。[5.2、8.5、16.6.1参照]

9.2.2 中等度腎機能障害患者

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の効果が十分に得られない可能性がある。[5.3、8.2、8.5、16.6.1、17.1.1-17.1.3参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度肝機能障害患者

これらの患者(Child-Pugh分類で合計スコア9超)を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されており、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露により、幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されており、哺育期間中に出生児の体重増加抑制や幼若動物の腎盂の拡張、尿細管の拡張が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

9.8.1 一般に生理機能が低下していることが多い。

9.8.2 脱水症状(口渇等)の認知が遅れるおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

10. 相互作用

本剤は、主としてUGT1A9及びUGT2B4により代謝される。本剤はP-糖蛋白質の基質であり、弱い阻害作用を有する。[16.4.2、16.5.2参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α -グルコシダーゼ阻害薬 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 インスリン製剤等 [11.1.1参照]	低血糖症状が起こるおそれがある。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β -遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
ジゴキシン [16.7.2参照]	本剤300mgとの併用によりジゴキシンのC _{max} 及びAUCがそれぞれ36%及び20%上昇したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	本剤のP-糖蛋白質阻害作用による。
リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、リトナビル等 [16.7.1参照]	リファンピシンとの併用により本剤のC _{max} 及びAUCがそれぞれ28%及び51%低下したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	本剤の代謝酵素であるUGT1A9及びUGT2B4をこれらの薬剤が誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等 [8.2、9.1.3、11.1.2参照]	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(2.7~14.1%)

低血糖があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行い、 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。[8.1、8.9、9.1.2、10.2、17.1.2、17.2.1、17.2.2参照]

11.1.2 脱水(0.1%)

口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。[8.2、9.1.3、9.8.2、10.2参照]

11.1.3 ケトアシドーシス(頻度不明)

ケトアシドーシス(糖尿病性ケトアシドーシスを含む)があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.4 腎盂腎炎(0.1%)、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)(頻度不明)、敗血症(頻度不明)

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)があらわれ、敗血症(敗血症性ショックを含む)に至ることがある。[8.3、9.1.4参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明
精神・神経系		浮動性めまい、体位性めまい、頭痛	失神
消化器	便秘、口渇	歯周炎、腹部膨満、上腹部痛、下痢、胃炎、胃食道逆流性疾患、悪心	
循環器		頻脈、心室性期外収縮、起立性低血圧	低血圧
血液		白血球増加症、赤血球増加症	
泌尿器	膀胱炎、頻尿	尿路感染、緊張性膀胱、夜間頻尿、多尿	

	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明
皮膚		接触性皮膚炎、湿疹、そう痒症、発疹、蕁麻疹、中毒性皮膚疹	
眼		結膜炎	
耳		回転性めまい、突発難聴	
生殖器	外陰部腔カンジダ症	性器カンジダ症、膣感染、外陰部炎、亀頭炎、亀頭包皮炎、良性前立腺肥大症、陰部そう痒症、外陰腔そう痒症	
代謝異常	ケトosis、無症候性低血糖		
臨床検査	血中ケトン体増加	血中クレアチニン増加、血中カリウム増加、ヘマトクリット増加、尿中血陽性、赤血球数増加、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、尿量増加	
全身症状		無力症、胸部不快感、空腹、倦怠感	
筋骨格系		背部痛	
その他		体重減少	

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG(1,5-アンヒドログルシトール)低値を示す。尿糖及び血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

13. 過量投与

13.1 処置

末期腎不全患者では、4時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかったとの報告がある。
[16.6.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で行われた脳・心血管疾患の既往又は高いリスクを有する、血糖コントロール不良な2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験において、カナグリフロジンとして100又は300mgを1日1回投与された患者では、プラセボを投与された患者よりも、下肢切断の発現頻度が有意に高かった(ハザード比:1.97、95%信頼区間1.41～2.75)との報告がある¹⁾。

本剤の承認用量は100mg/日である。

15.2 非臨床試験に基づく情報

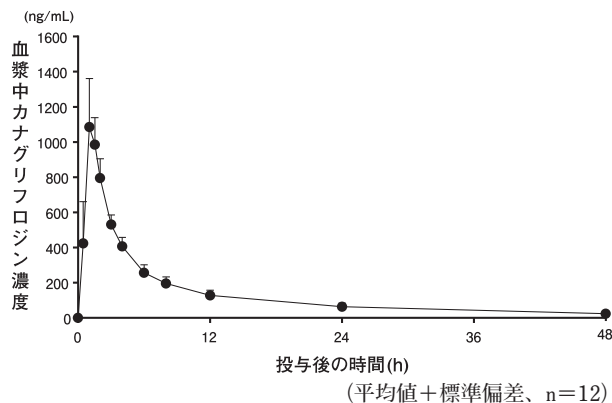
雌雄ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験(10、30及び100mg/kg/日)において、10mg/kg/日以上雄で精巣に間細胞腫、100mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿細管腫瘍の発生頻度の増加が認められた。ラットに本剤10mg/kg/日(雄)又は100mg/kg/日(雌)を反復経口投与したときの曝露量(AUC_{0-24h})は、最大臨床推奨用量(1日1回100mg)の約6倍又は約84倍であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

2型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして100mgを食事10分前に単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである²⁾。



Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	tmax (h)	t _{1/2} (h)
1126 (228)	6561 (1305)	1.0 (1.0-1.5)	10.2 (1.9)

n=12、平均値(標準偏差)、tmaxは中央値(最小値-最大値)

16.1.2 反復投与

2型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして100mgを1日1回14日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、反復投与開始後4日目までに定常状態に達するものと考えられた²⁾。

Cmax (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	tmax (h)	t _{1/2} (h)
1136 (330)	6635 (1367)	1.0 (1.0-1.5)	11.8 (3.2)

n=12、平均値(標準偏差)、tmaxは中央値(最小値-最大値)

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人(9例)に、カナグリフロジンとして300mgを単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約65%であった³⁾(外国人のデータ)。

16.2.2 食事の影響

健康成人に、カナグリフロジンとして200mgを空腹時又は食事10分後(食後投与)に単回経口投与したときのCmax及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比(食後/空腹時)とその90%信頼区間は、0.843[0.790, 0.900]及び0.977[0.945, 1.011]であった。空腹時と比較して、カナグリフロジンのtmaxの中央値は食後投与で約1.0時間延長した⁴⁾。

	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	tmax (h)
空腹時	2026 (458)	15316 (3135)	2.0 (1.0-5.0)
食後	1740 (435)	15140 (3572)	3.0 (1.5-5.0)

n=22～24、平均値(標準偏差)、tmaxは中央値(最小値-最大値)

16.3 分布

カナグリフロジンのヒト血漿蛋白結合率は約98%であった⁵⁾(in vitro、限外ろ過法)。

16.4 代謝

16.4.1 健康成人(外国人、6例)に、^[14C]標識カナグリフロジン192mgを単回経口投与したとき、投与後24時間までの血漿中総放射能に占める未変化体及び代謝物の割合は、カナグリフロジン(45.4～98.7%)、グルクロン酸抱合代謝物M5(1.9～29.6%)及びM7(16.0～28.8%)及び酸化代謝物M9(2.42～3.70%)であった⁶⁾。

16.4.2 ヒトにおけるカナグリフロジンのグルクロン酸抱合代謝には、主にUGT1A9及びUGT2B4が、酸化代謝には主にCYP3A4、次いでCYP2D6が関与した。CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4に対して弱い阻害作用を示したが(IC₅₀値:16、75、80及び27μmol/L)、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6及びCYP2E1に対して阻害作用を示さなかった。また、いずれのCYP分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さず、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4、CYP2C9及びCYP2C19を誘導しなかった。UGT1A1及びUGT1A6に対して弱い阻害作用を示したが(IC₅₀値:91及び50μmol/L)、UGT1A4、UGT1A9及びUGT2B7に対して阻害作用を示

さなかった⁷⁾(in vitro)。[10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 健康成人(外国人、6例)に、^[14C]標識カナグリフロジン192mgを単回経口投与したとき、投与後168時間までに、投与された放射能の32.5%が尿中に、60.4%が糞中に排泄された。投与後48時間までの尿中にカナグリフロジンは認められず、M5(13.3%)及びM7(17.2%)が認められた。また、糞中には、カナグリフロジン(41.5%)、M7(3.2%)及びM9(7.0%)が認められた⁶⁾。

16.5.2 カナグリフロジンはP-糖蛋白質、多剤耐性関連蛋白質2(MRP2)及び乳がん耐性蛋白質(BCRP)の基質であり、P-糖蛋白質及び多剤耐性関連蛋白質2に対して弱い阻害作用(IC₅₀値:19.3μmol/L及び21.5μmol/L)を示した⁸⁾(in vitro)。[10.参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

(1) 腎機能障害を伴う2型糖尿病患者

中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして100mgを単回経口投与したとき、カナグリフロジンのAUC_{0-∞}は腎機能正常2型糖尿病患者と比較して約26%上昇した。また、腎機能正常及び中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者における投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量(平均値[95%信頼区間])は86.592g[75.612, 97.572]及び61.017g[49.362, 72.671]であった⁹⁾。[5.3、9.2.2参照]

腎機能障害の程度	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
正常腎機能患者	12	1214(338)	6929(1734)
中等度腎機能障害を伴う 2型糖尿病患者 (eGFR 30~49mL/min/1.73m ²)	12	1197(311)	8766(2551)
正常腎機能患者との幾何平均値 の比(%) [90%信頼区間]	98[82, 117]	126[106, 149]	

平均値(標準偏差)

(2) 腎機能障害者

腎機能障害者に、カナグリフロジンとして200mgを単回経口投与したとき、軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者及び高度腎機能障害者のカナグリフロジンのCmaxは正常腎機能者と比較して、それぞれ約27%、約9%及び約10%低下した。また、AUC_{0-∞}は正常腎機能者と比較して、それぞれ約15%、約29%及び約53%高かった。末期腎不全患者では、4時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかった。[5.2、5.3、9.2.1、9.2.2、13.1参照]

また、正常腎機能者と軽度、中等度及び高度腎機能障害者における投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量(調整済み平均値)は、53.04、38.32、17.11及び4.27gであった⁹⁾(外国人のデータ)。

腎機能障害の程度	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
正常腎機能者	3	1880(475)	14862(5380)
軽度腎機能障害者 (eGFR 60~89mL/min/1.73m ²)	10	1469(669)	17172(6075)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]	73[50, 108]	115[84, 159]	
中等度腎機能障害者 (eGFR 30~59mL/min/1.73m ²)	9	1717(427)	18715(4504)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]	91[61, 134]	129[93, 178]	
高度腎機能障害者 (eGFR 15~29mL/min/1.73m ²)	10	1746(665)	22304(5566)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]	90[61, 133]	153[111, 211]	

腎機能障害の程度	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
末期腎不全患者(透析後)	8	1287(277)	13587(3216)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]	69[52, 90]	94[67, 131]	
末期腎不全患者(透析前)	8	1433(509)	14205(3648)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]	75[52, 107]	97[67, 141]	

平均値(標準偏差)

16.6.2 肝機能障害者

肝機能障害者に、カナグリフロジンとして300mgを単回経口投与したとき、軽度肝機能障害者(Child-Pugh分類で合計スコア5~6)及び中等度肝機能障害者(Child-Pugh分類で合計スコア7~9)のカナグリフロジンのCmaxは正常肝機能者と比較して、それぞれ約7%の上昇と約4%の低下が認められた。また、AUC_{0-∞}は正常肝機能者と比較して、それぞれ約10%及び約11%高かった¹⁰⁾(外国人のデータ)。なお、高度肝機能障害者(Child-Pugh分類で合計スコア9超)での臨床試験は行われていない。[9.3.1参照]

肝機能障害の程度	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
正常肝機能者	8 ^{a)}	2844(794)	24632(7132)
軽度肝機能障害者	8	3038(670)	27162(8609)
正常肝機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]	107[84, 137]	110[86, 140]	
中等度肝機能障害者	8	2810(1037)	26866(5788)
正常肝機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]	96[75, 122]	111[87, 141]	

平均値(標準偏差)、a) AUC_{0-∞}はn=7

16.6.3 高齢者における薬物動態

2型糖尿病患者を対象とした用量設定試験から、高齢者(65歳以上、71~73例)と非高齢者(65歳未満、217~225例)において用量補正した血漿中カナグリフロジン濃度のトラフ値及び投与12週後のAUC_{0-2.17h}を比較した。その結果、高齢者のトラフ濃度の平均値は非高齢者よりも約10~30%高い値を示した¹¹⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 カナグリフロジンの薬物動態に及ぼす影響

(1) リファンピシン

表 カナグリフロジンの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響¹²⁾(外国人のデータ)[10.2参照]

併用薬	併用薬 用量	カナグ リフロ ジン 用量	カナグリフロジンの薬物動態パラメータ 幾何平均値の比[90%信頼区間] 併用/単独	
			Cmax	AUC _{0-∞}
リファン ピシン	600mg	300mg	0.72 [0.61-0.84]	0.49 [0.44-0.54]

(2) その他の薬剤

テネリグリブチン^{注)}、メトホルミン、シクロスポリン、プロベネシド、経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル)及びヒドロクロロチアジドは、いずれもカナグリフロジンとの併用投与による明らかな影響は認められなかった¹²⁾(外国人のデータ)。

16.7.2 併用薬の薬物動態に及ぼす影響

(1) ジゴキシン

表 ジゴキシンの薬物動態に及ぼすカナグリフロジンの影響¹²⁾(外国人のデータ)[10.2参照]

併用薬	併用薬 用量	カナグ リフロ ジン 用量	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比[90%信頼区間] 併用/単独	
			Cmax	AUC _{0-24h}
ジゴキシ ン	0.25mg	300mg	1.36 [1.21-1.53]	1.20 [1.12-1.28]

(2) その他の薬剤

テネリグリプチン^{注)}、グリベンクラミド(グリブライド)、メトホルミン、経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル)、ヒドロクロロチアジド、シンバスタチン、アセトアミノフェン及びワルファリンカリウムは、いずれもカナグリフロジンとの併用投与による明らかな影響は認められなかった¹²⁾(外国人のデータ)。

注) テネリグリプチンは日本人のデータ
本剤の承認用量は100mg/日である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 単独療法

(1) 国内第Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検比較試験:検証的試験)

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(271例)を対象に、カナグリフロジンとして100mg、200mg又はプラセボを1日1回24週間投与した。結果は次表のとおりであった。24週時における投与前からの体重変化率(調整済み平均値±標準誤差)は、プラセボ投与群(93例)で $-0.76 \pm 0.35\%$ 、カナグリフロジン100mg投与群(90例)で $-3.76 \pm 0.35\%$ であった。低血糖の副作用発現割合は、プラセボ群で1.1%(1例/93例)、カナグリフロジン100mg群で1.1%(1例/90例)であった^{13)、14)}。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	プラセボ n=93		カナグリフロジン100mg n=90		
	投与前	投与前からの 変化量	投与前	投与前からの 変化量	プラセボとの 変化量の差
HbA1c(%)	8.04±0.70	0.29±0.07	7.98±0.73	-0.74±0.07	-1.03±0.10 [#] [-1.23, -0.83]
空腹時血糖 (mg/dL)	163.0±32.6	3.7±2.7	157.7±35.7	-31.6±2.8	-35.3±3.9 [#] [-43.0, -27.6]
糖負荷後 2時間血糖 (mg/dL)	303.0±66.4	-0.5±5.8	311.7±72.4	-84.9±5.4	-84.4±8.0 [#] [-100.1, -68.7]

投与前:平均値±標準偏差、投与前からの変化量及びプラセボとの変化量の差:調整済み平均値±標準誤差 [#]p<0.001、[]は両側95%信頼区間、HbA1c:NGSP値

(2) 国内第Ⅲ相試験(長期投与試験)

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(379例)を対象に、カナグリフロジンとして100mg又は200mgを1日1回52週間投与した。結果は次表のとおりであった。投与前からの体重変化率(平均値±標準偏差)は、カナグリフロジン100mg投与群(127例)で $-4.42 \pm 3.06\%$ であった。低血糖の副作用発現割合は3.9%(5例/127例)であった^{15)、16)}。

表 長期投与試験(52週時)の結果

	カナグリフロジン100mg n=127	
	投与前	投与前からの変化量
HbA1c(%)	7.84±0.71	-0.80±0.70 [-0.92, -0.67]

平均値±標準偏差、[]は両側95%信頼区間、HbA1c:NGSP値
また、腎機能別の結果は次表のとおりであった。[5.3、9.2.2参照]

表 腎機能別の長期投与(52週時)の結果

		カナグリフロジン100mg		
		腎機能正常患者 (eGFR 90mL/min/1.73m ² 以上) n=42	軽度腎機能障害患者 (eGFR 60mL/min/1.73m ² 以上90mL/min/1.73m ² 未満) n=77	中等度腎機能障害患者 (eGFR 45mL/min/1.73m ² 以上60mL/min/1.73m ² 未満) n=8
HbA1c(%)	投与前	8.01±0.69	7.73±0.73	7.96±0.37
	投与前からの 変化量	-1.02±0.62 [-1.21, -0.83]	-0.68±0.74 [-0.85, -0.51]	-0.74±0.26 [-0.95, -0.52]

平均値±標準偏差、[]は両側95%信頼区間、HbA1c:NGSP値

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(他の経口血糖降下薬との併用療法:長期投与試験)

食事療法及び運動療法に加えて経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(918例)を対象に、カナグリフロジンとして100mg又は200mgを1日1回52週間投与した。結果は次表のとおりであった。低血糖の副作用発現割合は、スルホニルウレア剤併用で16.1%(20例/124例)、速効型インスリン分泌促進薬併用で4.6%(3例/65例)、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用で0.0%(0例/62例)、ビグアナイド系薬剤併用で5.6%(4例/72例)、チアゾリジン系薬剤併用で4.8%(3例/63例)、DPP-4阻害薬併用で2.8%(2例/71例)であった^{15)、16)}。
[11.1.1参照]

表 長期投与試験(52週時)の結果

	併用薬	カナグリフロジン100mg	
		n	124
HbA1c(%)	スルホニルウレア剤	投与前	8.18±0.99
		投与前からの 変化量	-0.96±0.69 [-1.08, -0.84]
		n	65
	速効型インスリン分泌促進薬	投与前	8.25±0.91
		投与前からの 変化量	-1.06±1.01 [-1.31, -0.81]
		n	62
	α -グルコシダーゼ阻害薬	投与前	8.02±0.84
		投与前からの 変化量	-0.91±0.81 [-1.11, -0.70]
		n	72
	ビグアナイド系薬剤	投与前	7.87±0.75
		投与前からの 変化量	-0.87±0.63 [-1.02, -0.73]
		n	63
	チアゾリジン系薬剤	投与前	8.10±1.04
		投与前からの 変化量	-1.04±0.88 [-1.26, -0.82]
		n	71
	DPP-4阻害薬	投与前	8.19±0.85
		投与前からの 変化量	-1.04±0.76 [-1.22, -0.86]
		n	71

平均値±標準偏差、[]は両側95%信頼区間、HbA1c:NGSP値
また、腎機能別の結果は次表のとおりであった。[5.3、9.2.2参照]

表 腎機能別の長期投与(52週時)のHbA1c(%)の結果

		カナグリフロジン100mg		
		腎機能正常患者 (eGFR 90mL/min/ 1.73m ² 以上)	軽度腎機能障害患者 (eGFR 60mL/min/ 1.73m ² 以上90mL/ min/1.73m ² 未満)	中等度腎機能障害患者 (eGFR 45mL/min/ 1.73m ² 以上60mL/ min/1.73m ² 未満)
併用療法	n	158	279	20
	投与前	8.31±0.96	8.01±0.87	7.87±0.91
併用薬別	投与前からの 変化量	-1.08±0.95 [-1.23, -0.93]	-0.93±0.67 [-1.01, -0.85]	-0.76±0.89 [-1.17, -0.34]
	n	23	98	3
スルホニル ウレア 剤	投与前	8.12±0.92	8.19±1.01	8.17±1.32
	投与前からの 変化量	-0.86±0.85 [-1.22, -0.49]	-0.98±0.65 [-1.11, -0.85]	-1.00±0.92 [-3.28, 1.28]
速効型イン スリン 分泌促進 薬	投与前	8.41±0.95	8.11±0.78	7.92±1.20
	投与前からの 変化量	-1.10±1.20 [-1.51, -0.68]	-1.02±0.64 [-1.28, -0.76]	-1.00±1.37 [-2.71, 0.71]
α-グル コシダー ゼ阻害薬	投与前	8.24±0.97	7.94±0.76	7.55±0.64
	投与前からの 変化量	-1.02±0.77 [-1.36, -0.68]	-0.91±0.82 [-1.19, -0.64]	-0.25±0.82 [-1.55, 1.05]
ビグアナ イド系薬 剤	投与前	8.17±0.78	7.61±0.59	8.65±1.34
	投与前からの 変化量	-1.02±0.65 [-1.26, -0.77]	-0.78±0.61 [-0.97, -0.58]	-0.65±0.64 [-6.37, 5.07]
チアゾリ ジン系薬 剤	投与前	8.53±1.27	7.93±0.85	7.27±0.32
	投与前からの 変化量	-1.27±1.15 [-1.79, -0.74]	-0.94±0.71 [-1.17, -0.71]	-0.70±0.30 [-1.45, 0.05]
DPP-4 阻害薬	投与前	8.36±0.92	8.09±0.81	7.97±0.32
	投与前からの 変化量	-1.21±0.93 [-1.57, -0.85]	-0.92±0.60 [-1.11, -0.73]	-0.90±0.87 [-3.05, 1.25]

平均値±標準偏差、[]は両側95%信頼区間、HbA1c:NGSP値

17.1.3 海外第Ⅲ相試験(腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした二重盲検比較試験)

食事療法及び運動療法もしくは食事療法及び運動療法に加えて経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分、かつ、中等度(eGFR 30mL/min/1.73m²以上50mL/min/1.73m²未満)の腎機能障害を伴う2型糖尿病患者(269例)を対象に、カナグリフロジン又はプラセボを1日1回26週間投与した。結果は次表のとおりであった¹⁷⁾。

低血糖の副作用発現割合はプラセボ投与群で2.2%(2例/90例)、カナグリフロジン100mg群で7.8%(7例/90例)であった(外国人のデータ)。[5.3、9.2.2参照]

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(26週時)の結果

		プラセボ n=87	カナグリフロジン100mg n=88		
		投与前	投与前からの 変化量	投与前	投与前からの 変化量
		投与前	投与前からの 変化量	投与前	投与前からの 変化量
HbA1c(%)		8.02±0.917	-0.03±0.090	7.89±0.898	-0.33±0.090
					プラセボとの 変化量の差
					-0.30±0.117 [#] [-0.529, -0.066]

投与前:平均値±標準偏差、投与前からの変化量及びプラセボとの変化量の差:調整済み平均値±標準誤差、[#]p=0.012、[]は両側95%信頼区間、HbA1c:NGSP値

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 製造販売後臨床試験(インスリン製剤との併用療法:プラセボ対照二重盲検比較試験及び長期継続投与試験)

食事療法及び運動療法に加えてインスリン製剤(混合型、中間型又は持効型溶解のいずれか1剤を使用、加えて速効型又は速効型のうち1剤を併用可、1日投与量は8単位以上60単位以下)で血糖コントロールが不十分な

eGFR 45mL/min/1.73m²以上の2型糖尿病患者(146例)を対象に、カナグリフロジンとして100mg又はプラセボを1日1回16週間投与した。結果は次表のとおりであった。低血糖の副作用発現割合はプラセボ投与群で15.5%(11例/71例)、カナグリフロジン100mg群で18.7%(14例/75例)であった^{18)、19)}。

表 インスリン製剤併用プラセボ対照二重盲検比較試験(16週時)の結果

		プラセボ n=70	カナグリフロジン100mg n=76		プラセボとの 変化量の差
		投与前	投与前からの 変化量	投与前	投与前からの 変化量
HbA1c(%)		8.85±0.84	0.13±0.08	8.89±0.81	-0.97±0.08
					-1.10±0.11 [#] [-1.33, -0.87]

投与前:平均値±標準偏差、投与前からの変化量及びプラセボとの変化量の差:調整済み平均値±標準誤差 [#]p<0.001、[]は両側95%信頼区間、HbA1c:NGSP値

長期継続投与試験において、カナグリフロジンとして100mgを最大52週間継続投与した。二重盲検比較試験時のカナグリフロジン群(76例)の52週時における本剤投与前からのHbA1c(NGSP値)変化量(平均値±標準偏差)は、-0.88±0.86%であった。

低血糖の副作用発現割合は、29.3%(22例/75例)であった²⁰⁾。[11.1.1参照]

17.2.2 製造販売後臨床試験(GLP-1受容体作動薬との併用療法:長期投与試験)

食事療法及び運動療法に加えてGLP-1受容体作動薬(リラグルチド)で血糖コントロールが不十分なeGFR 45mL/min/1.73m²以上の2型糖尿病患者(71例)を対象に、カナグリフロジンとして100mgを1日1回52週間投与した。52週時における本剤投与前からのHbA1c(NGSP値)の変化量(平均値±標準偏差)は、-0.70±0.82%であった。低血糖の副作用発現割合は9.9%(7例/71例)であった²¹⁾。[11.1.1参照]

本剤の承認用量は100mg/日である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ナトリウム-グルコース共輸送体2(SGLT2)は腎臓で近位尿細管に局限して分布しており、糸球体ろ過されたグルコースの大部分を血液中に再吸収させる役割を担っている²²⁾。カナグリフロジンは、SGLT2を選択的に阻害し、腎臓でのグルコースの再吸収を抑制することで、血中に過剰に存在するグルコースを尿糖として排泄し血糖低下作用を発揮する。

18.2 SGLT2阻害作用

カナグリフロジンはヒトSGLT2を選択的に阻害する(IC₅₀値:4.2nmol/L)²³⁾(in vitro)。

18.3 腎糖再吸収阻害作用

2型糖尿病モデルであるZucker Diabetic Fatty(ZDF)ラットにおいて、カナグリフロジンは単回経口投与により、腎糖再吸収阻害率^{*}の上昇及び尿中グルコース排泄量の増加を示した²³⁾。2型糖尿病患者にカナグリフロジンとして100mgを単回経口投与したとき、腎糖再吸収阻害率の上昇及び尿中グルコース排泄量の増加が認められた²⁾。

※腎糖再吸収量(糸球体グルコースろ過量と尿中グルコース排泄量の差)の媒体投与群に対する阻害率

18.4 糖代謝改善作用

ZDFラットにおいて、カナグリフロジンは単回経口投与により、血糖低下作用を示した²³⁾。

同モデルにおいて、カナグリフロジンは4週間反復経口投与により、HbA1c低下作用を示した。反復投与後の経口糖負荷試験では、血糖値上昇の抑制が認められた²⁴⁾。2型糖尿病患者にカナグリフロジンとして100mgを1日1回24週間反復経口投与したとき、HbA1cの低下及び食後高血糖の改善がみられた¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

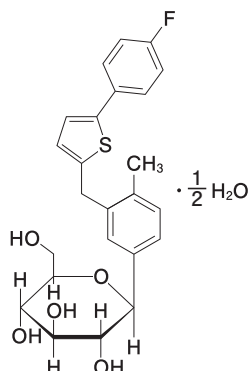
一般名：カナグリフロジン水和物 (Canagliflozin Hydrate)

化学名：(1S)-1,5-Anhydro-1-C-(3-[[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl]methyl]-4-methylphenyl)-D-glucitol hemihydrate

分子式： $C_{24}H_{25}FO_5S \cdot 1/2H_2O$

分子量：453.52

構造式：



融点：101.7℃

22. 包装

100錠[10錠(PTP)×10]、500錠[10錠(PTP)×50]、
140錠[14錠(PTP)×10]、500錠[バラ]

23. 主要文献

- 1) Neal B, et al.: N Engl J Med. 2017; 377(7): 644-657
- 2) 田辺三菱製薬(株)：2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.6.12)
- 3) 田辺三菱製薬(株)：絶対バイオアベイラビリティ検討試験(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) 田辺三菱製薬(株)：健康成人を対象とした食事の影響試験(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.6.1)
- 5) 田辺三菱製薬(株)：蛋白結合に関する検討(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 6) 田辺三菱製薬(株)：マスバランス試験(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.6.11)
- 7) 田辺三菱製薬(株)：代謝に関する検討(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.6.4.5.5、2.6.4.7.1)
- 8) 田辺三菱製薬(株)：トランスポーターに関する検討(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.6.4.7.2)
- 9) 田辺三菱製薬(株)：腎機能障害者における薬物動態試験(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.6.14)
- 10) 田辺三菱製薬(株)：肝機能障害者における薬物動態試験(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.6.15)
- 11) 田辺三菱製薬(株)：第Ⅱ相用量設定試験(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.6.41)
- 12) 田辺三菱製薬(株)：薬物相互作用試験(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.3.2、2.7.2.2.5.1)
- 13) Inagaki N, et al.: Expert Opin Pharmacother. 2014; 15(11): 1501-1515
- 14) 田辺三菱製薬(株)：2型糖尿病患者を対象とした検証的試験(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.6.42)
- 15) Inagaki N, et al.: J Diabetes Investig. 2015; 6(2): 210-218
- 16) 田辺三菱製薬(株)：2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.6.53)
- 17) Yale JF, et al.: Diabetes obes metab. 2013; 15(5): 463-473
- 18) 田辺三菱製薬(株)：インスリン製剤併用試験：二重盲検比較試験(社内資料)
- 19) Inagaki N, et al.: Cardiovasc Diabetol. 2016; 15: 89

20) 田辺三菱製薬(株)：インスリン製剤併用試験：長期投与試験(社内資料)

21) 田辺三菱製薬(株)：GLP-1受容体作動薬併用試験：長期投与試験(社内資料)

22) Mather A, Pollock C.: Kidney int. 2011; 79(Suppl.120): S1-S6

23) Kuriyama C, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2014; 351(2): 423-431

24) 田辺三菱製薬(株)：in vitro及びin vivo薬理作用(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.6.2.2.1、2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
電話 0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

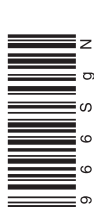


田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

26.2 プロモーション提携



第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町3-5-1



*2020年1月改訂（第2版）
2019年11月改訂

処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により
使用すること
処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により
使用すること

選択的SGLT2阻害剤－糖尿病治療剤－
イプラグリフロジン L-プロリン錠

スーグラ[®]錠25mg

スーグラ[®]錠50mg

Suglat[®] Tablets 25mg・50mg

日本標準商品分類番号

8 7 3 9 6 9

	錠25mg	錠50mg
承認番号	22600AMX00009	22600AMX00010
販売開始	2014年4月	

貯法：室温保存
有効期間：3年

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡〔輸液、インスリン製剤による速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
- 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン製剤による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

3. 組成・性状

3.1 組成

	有効成分（1錠中）	添加剤
スーグラ錠 25mg	イプラグリフロジン L-プロリン 32.15mg （イプラグリフロジンとして25mg）	D-マンニトール、結晶セルロース、 デンブングリコール酸ナトリウム、 ヒドロキシプロピルセルロース、 ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメ ロース、マクロゴール、酸化チタン、 タルク、黄色三二酸化鉄
スーグラ錠 50mg	イプラグリフロジン L-プロリン 64.3mg （イプラグリフロジンとして50mg）	結晶セルロース、デンブングリコール 酸ナトリウム、ヒドロキシプロピ ルセルロース、ステアリン酸マグネ シウム、ヒプロメロース、マクロゴ ール、酸化チタン、タルク、三二酸 化鉄、黒酸化鉄

3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
			表	裏	側面
スーグラ錠 25mg	フィルム コーティ ング錠	淡黄色			
			直径	厚さ	重量
			約8.1mm	約3.6mm	約186mg
スーグラ錠 50mg	フィルム コーティ ング錠	淡紫色			
			直径	厚さ	重量
			約8.6mm	約3.9mm	約227mg

4. 効能又は効果

- 2型糖尿病
- 1型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

（効能共通）

- 5.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。〔8.3、9.2.1、16.6.1 参照〕
- 5.2 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。〔8.3、9.2.2、16.6.1、17.1.11、17.1.12 参照〕

- 5.3 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

（1型糖尿病）

- 5.4 本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限りすること。

6. 用法及び用量

（2型糖尿病）

通常、成人にはイプラグリフロジンとして50mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg 1日1回まで増量することができる。

（1型糖尿病）

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイプラグリフロジンとして50mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg 1日1回まで増量することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

（1型糖尿病）

- 7.1 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。〔8.6、11.1.4 参照〕
- 7.2 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の1日投与量は15%減量することが推奨された。〔8.6、11.1.1、11.1.4、17.1.13 参照〕

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。〔9.1.1、11.1.1 参照〕
- 8.2 本剤投与中は、血糖値等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3カ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切な治療法への変更を考慮すること。
- 8.3 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。〔5.1、5.2、9.2.1、9.2.2 参照〕

8.4 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。[9.1.2、11.1.2 参照]

8.5 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。[9.1.3、9.8、10.2、11.1.3 参照]

8.6 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトosisがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。

- (1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渴、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 特に、1型糖尿病患者、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
- (3) 患者に対し、以下の点を指導すること。
 - ・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渴、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。
 - ・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
 - ・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。特に、1型糖尿病患者に対しては、上記3点に加えて、ケトアシドーシス発現リスクが高いことも説明すること。

[7.1、7.2、11.1.4 参照]

8.7 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。

8.8 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。

8.9 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全を有する患者
- ・栄養不良状態、るいそう、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態の患者

- ・激しい筋肉運動を行った状態
 - ・過度にアルコールを摂取した状態
- [8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 尿路感染、性器感染のある患者

症状を悪化させるおそれがある。[8.4、11.1.2 参照]

9.1.3 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）

本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。[8.5、10.2、11.1.3 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。[5.1、8.3、16.6.1 参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の効果が十分に得られない可能性がある。[5.2、8.3、16.6.1、17.1.11、17.1.12 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。類薬の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、本剤の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

高齢者では脱水症状（口渴等）の認知が遅れるおそれがある。[8.5、11.1.3 参照]

10. 相互作用

本剤は主としてUGT2B7によるグルクロン酸抱合代謝を受ける。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1受容体作動薬 DPP-4阻害剤 等 [11.1.1、11.1.4 参照]	低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬の減量を検討すること。ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。	血糖降下作用が増強されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブレート系薬剤 等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等 [8.5、9.1.3、11.1.3 参照]	利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強されるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（1.0%^{注1)}）

低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。[7.2、8.1、8.9、9.1.1、10.2、17.1.1-17.1.14 参照]

11.1.2 腎盂腎炎（0.1%）、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）（頻度不明）、敗血症（頻度不明）

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがある。[8.4、9.1.2 参照]

11.1.3 脱水（0.2%）

口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。[8.5、9.1.3、9.8、10.2 参照]

11.1.4 ケトアシドーシス（頻度不明）

ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがある。[7.1、7.2、8.6、10.2 参照]

*11.1.5 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

注1) 承認時までの国内の臨床試験（他の糖尿病薬と併用しない場合）の試験結果に基づいている。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			貧血	
眼障害			糖尿病網膜症	眼瞼浮腫
胃腸障害		便秘	下痢、胃炎、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、腹部膨満、嚔菌、悪心	嘔吐
全身障害及び投与局所様態		口渇、体重減少	空腹、倦怠感	顔面浮腫、脱力感
肝胆道系障害			肝機能異常、脂肪肝	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症		膀胱炎	鼻咽頭炎、外陰部陰カンジダ症、細菌尿	
代謝及び栄養障害			ケトosis	
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙攣	筋肉痛、背部痛
神経系障害			糖尿病性ニューロパチー、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、感覚鈍麻	
腎及び尿路障害	頻尿	多尿	尿管結石、腎結石症	
生殖系及び乳房障害		陰部そう痒症		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			上気道の炎症	
皮膚及び皮下組織障害 ^{注2)}			湿疹、発疹、蕁麻疹、薬疹、そう痒症	
血管障害			高血圧	
臨床検査		尿中β ₂ ミクログロブリン増加、血中ケトン体増加	尿中β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿潜血陽性、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、尿中α ₁ ミクログロブリン増加、尿量増加	

注2) 投与初期に比較的多く発現していることから、投与後は十分な観察を行い、症状がみられた場合は投与を中止するなどし、必要に応じて皮膚科専門医と相談して適切な処置を行うこと。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖、血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄ラットに本剤12.5、40、125、250mg/kg/日（250mg/kg/日群は雌のみで実施）を104週間反復経口投与したがん原性試験において、40mg/kg/日以上雄及び125mg/kg/日以上雌で副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。ラットに本剤40mg/kg/日（雄）又は125mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（AUC_{24h}）は、最大臨床推奨用量（1日1回100mg）の約10倍又は約60倍であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人男性に本剤1～300mg^{注1)}を空腹時単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後1～3時間でC_{max}に達し、その後速やかに消失した¹⁾。

単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

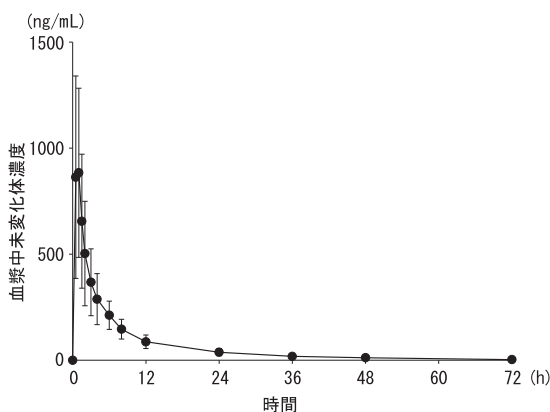
投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	AUCinf (ng・h/mL)
1 mg	6	18±4	0.75±0.27	4.35±1.05	59±11
3 mg	6	54±16	0.92±0.20	10.01±2.28	245±35
10mg	6	174±14	0.92±0.20	13.34±4.99	855±168
30mg	6	524±103	1.58±1.11	12.43±5.05	2896±363
100mg	6	1392±423	2.33±1.21	11.71±2.00	9696±2242
300mg	5	3421±690	2.60±1.34	10.34±1.59	27299±4622

(平均値±標準偏差)

〈2型糖尿病〉

16.1.2 単回投与

2型糖尿病患者（8例）に、本剤50mgを食前単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは下図及び下表のとおりである²⁾。



本剤50mg単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	AUCinf (ng・h/mL)
50mg	1045±348	1.43±1.86	14.97±4.58	4821±1558

(平均値±標準偏差、n=8)

16.1.3 反復投与

2型糖尿病患者（各群9例）に本剤50又は100mgを1日1回14日間食前反復経口投与したとき、最終投与後のCmaxは1225及び2030ng/mL、AUC_{24h}は4808及び9213ng・h/mLであった³⁾。

〈1型糖尿病〉

16.1.4 反復投与

1型糖尿病患者（各群10、12又は10例）に本剤25、50又は100mgを1日1回14日間食前反復経口投与したとき、最終投与後のCmaxは694、1400及び2680ng/mL、AUC_{24h}は2510、5790及び10600ng・h/mLであった⁴⁾。

16.2 吸収

16.2.1 生物学的利用率

健康成人男女（14例）に本剤25mgを空腹時1時間持続静脈内投与又は100mgを空腹時単回経口投与^{注)}したとき、イブラグリフロジンの絶対バイオアベイラビリティは90.2%と高く、本剤の吸収は良好と考えられた⁵⁾（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人男性（30例）に本剤50mgを空腹時、食前又は食後単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食前投与のCmax及びAUC_{last}の幾何平均比（90%信頼区間）は1.23（1.14～1.33）及び1.04（1.01～1.07）、空腹時投与に対する食後投与のCmax及びAUC_{last}の幾何平均比（90%信頼区間）は0.82（0.76～0.89）及び1.00（0.97～1.03）であった²⁾。

16.3 分布

イブラグリフロジンの血漿蛋白結合率は94.6%～96.5%であり、主要結合蛋白質はアルブミンであった⁶⁾⁷⁾（*in vitro*試験）。

16.4 代謝

イブラグリフロジンは主にグルクロン酸抱合代謝を受け、ヒト血漿中には4種のグルクロン酸抱合代謝物が認められた⁸⁾。また、1種の硫酸抱合代謝物が少量認められた。イブラグリフロジンの主代謝酵素はUGT2B7であり、UGT2B4、UGT1A8及びUGT1A9も寄与することが示された⁹⁾（*in vitro*試験）。[10.参照]

イブラグリフロジンの各種CYP及びUGT分子種に対する阻害作用は弱く、CYP1A2及びCYP3A4に対する誘導作用もほとんど示さなかった^{10)~12)}（*in vitro*試験）。

16.5 排泄

イブラグリフロジンはP-gpの基質であった¹³⁾（*in vitro*試験）。

健康成人男性に本剤1～300mgを空腹時単回経口投与^{注)}したとき、未変化体の尿中排泄率は約1%であった¹⁾。

健康成人男性（6例）に¹⁴C-イブラグリフロジン100mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後48時間までに大部分（84.4%）の放射能が排泄された。投与後144時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ67.9%及び32.7%（合計100.6%）であり、投与した放射能のほとんどは尿中又は糞中に排泄された。呼吸中には放射能は検出されなかった¹⁴⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能低下患者

腎機能の程度が異なる2型糖尿病患者（25例）に、本剤50mgを食前単回経口投与したとき、腎機能正常患者（8例）に対する軽度腎機能低下患者（eGFR：60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満、9例）のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は1.12（0.83～1.52）及び0.94（0.69～1.26）、中等度腎機能低下患者（eGFR：30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満、8例）のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は1.17（0.85～1.60）及び1.21（0.89～1.65）であった²⁾。一方、腎機能の程度が異なる2型糖尿病患者に本剤100mgを空腹時単回経口投与したとき、腎機能正常患者（8例）に対する重度腎機能低下患者（8例）のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は1.05（0.85～1.31）及び1.47（1.12～1.92）であった²⁾（外国人データ）。[5.1、5.2、9.2.1、9.2.2参照]

16.6.2 肝機能低下患者

中等度（Child-Pugh分類B、スコア7～9）の肝機能低下患者（8例）に本剤100mgを空腹時単回経口投与したとき、健康成人（8例）に対する中等度肝機能低下患者のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は1.27（0.93～1.73）及び1.25（0.94～1.66）であった¹⁵⁾（外国人データ）。[9.3.1参照]

16.6.3 高齢者

健康な高齢（25例）及び非高齢（24例）男女に本剤100mgを食前反復経口投与したとき、非高齢男性に対する高齢男性のCmax及びAUC_{24h}の幾何平均比（90%信頼区間）は0.99（0.84～1.16）及び1.21（1.06～1.38）であった。一方、非高齢女性に対する高齢女性のCmax及びAUC_{24h}の幾何平均比（90%信頼区間）は1.25（1.06～1.49）及び1.45（1.27～1.67）であった²⁾（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イプラグリフロジンが及ぼす影響

イプラグリフロジンは以下の薬物の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

シタグリプチン^{※16)}、メトホルミン^{※17)}、ミグリトール²⁾、ピオグリタゾン^{※16)}、グリメペリド^{※16)}、ミチグリニド²⁾、フロセミド^{※12)}

16.7.2 イプラグリフロジンが受ける影響

以下の薬物はイプラグリフロジンの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

シタグリプチン^{※16)}、ミグリトール²⁾、ピオグリタゾン^{※16)}、グリメペリド^{※16)}、ミチグリニド²⁾

※) 外国人データ

16.8 その他

16.8.1 薬力学（尿中グルコース排泄量）

腎機能の程度が異なる2型糖尿病患者（25例）に、本剤50mgを食前単回経口投与したとき、1日あたりの尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量は、腎機能正常患者で約71g、軽度腎機能低下患者で約61g、中等度腎機能低下患者で約38gであり、腎機能低下患者で低かった²⁾。一方、腎機能の程度が異なる2型糖尿病患者に本剤100mgを空腹時単回経口投与したとき、20時間あたりの尿中グルコース排泄量は、腎機能正常患者で約49g（ベースライン値：約1g）であったのに対し、重度腎機能低下患者では約12g（ベースライン値：約2g）であった²⁾（外国人データ）。

注）本剤の承認された1回用量は50mg（効果不十分な場合は100mgまで）である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

いずれの試験もLOCF（Last observation carried forward）法を適用した。

〈2型糖尿病〉

○単独療法

17.1.1 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤（12.5、25、50、100mg）^{注1)}又はプラセボを1日1回12週間投与した。HbA1c値（NGSP値）のベースラインから最終評価時までの変化量について、プラセボ（69例）との調整済み平均値の差〔95%信頼区間〕は25mg（74例）で-0.97% [-1.210, -0.721]、50mg（72例）で-1.29% [-1.536, -1.041]、100mg（72例）で-1.31% [-1.554, -1.060]であった¹⁸⁾。低血糖症状の副作用発現割合は本剤100mgで1.4%（72例中1例）、本剤12.5mg、25mg、50mg、プラセボは0%（74例、74例、72例、69例中0例）であった。〔11.1.1 参照〕

17.1.2 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg又はプラセボを1日1回16週間投与した。結果は次表のとおりであった¹⁹⁾。低血糖症状の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれ0%（62例中0例）及び0%（67例中0例）であった。〔11.1.1 参照〕

第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果（最終評価時）

投与群	HbA1c (%)			空腹時血糖 (mg/dL)	
	ベースラインの平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整済み平均値の差 [95%信頼区間] ^a	ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整済み平均値の差 [95%信頼区間] ^b
プラセボ (n=67)	8.25 (0.678)	0.54 (1.003)	—	6.3 (30.05)	—
本剤50mg (n=62)	8.40 (0.857)	-0.76 (0.697)	-1.24 [*] [-1.537, -0.950]	-40.2 (33.34)	-45.8 [*] [-55.50, -36.10]

a：共分散分析（投与群、スクリーニング期開始前8週以内の血糖降下薬投与の有無及びベースラインのHbA1c値をモデルに含む）

b：共分散分析（投与群、スクリーニング期開始前8週以内の血糖降下薬投与の有無及びベースラインの空腹時血糖値をモデルに含む）

*：P<0.001

17.1.3 国内長期投与試験（24週）

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（174例）を対象に、本剤50mgを1日1回24週間投与した結果、HbA1c値（NGSP値：平均値±標準偏差）のベースライン（7.65±0.663%）から最終評価時までの変化量は-0.32±0.671%であった²⁰⁾。低血糖症状の副作用発現割合は1.7%（174例中3例）であった。〔11.1.1 参照〕

17.1.4 国内長期投与試験（52週）

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（182例）を対象に、本剤50mg又は100mg（増量時）を1日1回52週間投与した結果、HbA1c値（NGSP値：平均値±標準偏差）のベースライン（7.93±0.791%）から最終評価時までの変化量は-0.51±0.806%であった。また、朝食前及び朝食後投与における検討において、食前・食後の投与による効果に影響はみられなかった²¹⁾。低血糖症状の副作用発現割合は1.1%（182例中2例）であった。〔11.1.1 参照〕

○併用療法（メトホルミン、ピオグリタゾン、スルホニルウレア剤との併用試験）

17.1.5 国内二重盲検比較試験

食事療法、運動療法に加えてメトホルミン、ピオグリタゾン、スルホニルウレア剤で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg又はプラセボを1日1回24週間投与した。結果は次表のとおりであった^{22)~24)}。併用療法における低血糖症状の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれメトホルミン併用時0%（112例中0例）及び0%（56例中0例）、ピオグリタゾン併用時1.0%（97例中1例）及び0%（54例中0例）、スルホニルウレア剤併用時0.6%（166例中1例）及び1.3%（76例中1例）であった。〔11.1.1 参照〕

メトホルミン、ピオグリタゾン、スルホニルウレア剤との併用試験の結果（最終評価時）

試験名 投与群	HbA1c (%)		
	ベースラインの平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整済み平均値の差 [95%信頼区間] ^a
メトホルミン併用試験			
メトホルミン 単独投与 (n=56)	8.38 (0.738)	0.38 (0.708)	—
本剤50mg併用投与 (n=112)	8.25 (0.719)	-0.87 (0.655)	-1.30 [*] [-1.501, -1.095]
ピオグリタゾン併用試験			
ピオグリタゾン 単独投与 (n=54)	8.39 (0.644)	0.22 (0.811)	—
本剤50mg併用投与 (n=97)	8.24 (0.670)	-0.64 (0.609)	-0.88 [*] [-1.108, -0.648]

試験名 投与群	HbA1c (%)		
	ベースラインの 平均値 (標準偏差)	ベースラインから の変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整 済み平均値の差 [95%信頼区間] ^a
スルホニルウレア剤併用試験			
スルホニルウレア剤 単独投与 (n=75)	8.34 (0.727)	0.32 (0.963)	—
本剤50mg併用投与 (n=165)	8.38 (0.641)	-0.83 (0.717)	-1.14 [*] [-1.348, -0.936]

a：共分散分析（投与群、ベースラインのHbA1c値をモデルに含む）

*：P<0.001

17.1.6 国内長期継続投与試験

上記17.1.5の二重盲検比較試験終了後、本剤50mg又は100mg（増量時）を1日1回28週間（合計52週間）継続投与した。HbA1c値（NGSP値：平均値±標準偏差）のベースラインから最終評価時までの変化量はメトホルミンを併用した群（112例）で $-0.95 \pm 0.671\%$ 、ピオグリタゾン併用した群（97例）で $-0.74 \pm 0.694\%$ 、スルホニルウレア剤を投与した群（165例）で $-0.84 \pm 0.714\%$ であった^{22)~24)}。低血糖症状の副作用発現割合はメトホルミン併用時0%（112例中0例）、ピオグリタゾン併用時1.0%（97例中1例）、スルホニルウレア剤併用時3.0%（166例中5例）であった。[11.1.1 参照]

○併用療法（ α -グルコシダーゼ阻害剤、DPP-4阻害剤、ナテグリニドとの併用試験）

17.1.7 国内併用試験

食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤、DPP-4阻害剤、ナテグリニドで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg又は100mg（増量時）を1日1回52週間投与した。HbA1c値（NGSP値：平均値±標準偏差）のベースラインから最終評価時までの変化量は α -グルコシダーゼ阻害剤を併用した群（109例）で $-0.82 \pm 0.712\%$ 、DPP-4阻害剤を併用した群（105例）で $-0.81 \pm 0.617\%$ 、ナテグリニドを併用した群（118例）で $-0.75 \pm 0.720\%$ であった（ベースラインはそれぞれ、 $7.96 \pm 0.820\%$ 、 $7.84 \pm 0.767\%$ 、 $7.99 \pm 0.801\%$ であった）^{25)~27)}。低血糖症状の副作用発現割合は α -グルコシダーゼ阻害剤併用時0%（113例中0例）、DPP-4阻害剤併用時0.9%（106例中1例）、ナテグリニド併用時2.5%（122例中3例）であった。[11.1.1 参照]

○併用療法（インスリン製剤との併用試験）

17.1.8 国内二重盲検比較試験

インスリン製剤単独療法又はインスリン製剤とDPP-4阻害剤との併用（インスリン製剤：中間型、持続型溶解、混合型のいずれか単剤を使用、1日投与量は8単位以上40単位以下）で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg又はプラセボを1日1回16週間投与した。結果は次表のとおりであった²⁸⁾。併用療法における低血糖症状の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれ29.1%（175例中51例）、14.9%（87例中13例）であった。[11.1.1 参照]

インスリン製剤との併用試験の結果（最終評価時）

投与群	HbA1c (%)		
	ベースラインの 平均値 (標準偏差)	ベースラインから の変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整 済み平均値の差 [95%信頼区間] ^a
インスリン 単独投与 (n=87)	8.62 (0.86)	0.27 (0.65)	—
本剤50mg併用投与 (n=168)	8.67 (0.77)	-0.79 (0.66)	-1.07 [*] [-1.24, -0.91]

a：共分散分析（投与群、ベースラインのHbA1c値、DPP-4阻害剤使用の有無をモデルに含む）

*：P<0.001

17.1.9 国内長期継続投与試験

上記17.1.8の二重盲検比較試験終了後、本剤50mg又は100mg（増量時）を1日1回36週間（合計52週間）継続投与した。HbA1c値（NGSP値：平均値±標準偏差）のベースラインから最終評価時までの変化量は $-0.83 \pm 0.72\%$ （168例）であった²⁹⁾。低血糖症状の副作用発現割合は36.0%（175例中63例）であった。[11.1.1 参照]

○併用療法（GLP-1受容体作動薬との併用試験）

17.1.10 国内併用試験

GLP-1受容体作動薬単独療法又はGLP-1受容体作動薬とスルホニルウレア剤との併用療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（103例）を対象に、本剤50mg又は100mg（増量時）を1日1回52週間投与した結果、HbA1c値（NGSP値：平均値±標準偏差）のベースライン（ $8.81 \pm 0.89\%$ ）から最終評価時までの変化量は $-0.92 \pm 0.80\%$ であった³⁰⁾。低血糖症状の副作用発現割合は8.7%（103例中9例）であった。[11.1.1 参照]

○腎機能低下患者での効果

17.1.11 国内二重盲検比較試験

食事療法、運動療法もしくは α -グルコシダーゼ阻害剤、ピオグリタゾン、スルホニルウレア剤で血糖コントロールが不十分かつ軽度（eGFR：60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満）から中等度（eGFR：30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満）の腎機能低下を伴う2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg又はプラセボを1日1回24週間投与した。結果は次表のとおりであった³¹⁾。低血糖症状の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれ軽度腎機能低下患者で0%（61例中0例）及び0%（23例中0例）、中等度腎機能低下患者で1.7%（58例中1例）及び0%（23例中0例）であった。[5.2、9.2.2、11.1.1 参照]

腎機能低下患者での二重盲検比較試験の結果（最終評価時）

HbA1c (%)	全体（軽度～中等度） 腎機能低下患者		軽度 腎機能低下患者		中等度 腎機能低下患者	
	プラセボ (n=46)	本剤50mg (n=118)	プラセボ (n=23)	本剤50mg (n=60)	プラセボ (n=23)	本剤50mg (n=58)
ベースラインの 平均値 (標準偏差)	7.52 (0.536)	7.52 (0.550)	7.57 (0.523)	7.45 (0.485)	7.47 (0.554)	7.59 (0.605)
ベースラインから の変化量の平均値 (標準偏差)	-0.17 (0.516)	-0.42 (0.514)	-0.26 (0.522)	-0.56 (0.397)	-0.09 (0.507)	-0.28 (0.581)
プラセボとの調整 済み平均値の差 [95%信頼区間]	—	-0.25 ^a [-0.415, -0.080]	—	-0.35 ^b [-0.545, -0.153]	—	-0.17 ^b [-0.449, 0.103]
P値	—	P=0.004 ^a	—	P<0.001 ^b	—	P=0.215 ^b

a：共分散分析（投与群、ベースラインのHbA1c値及びeGFRのカテゴリをモデルに含む）

b：共分散分析（投与群、ベースラインのHbA1c値をモデルに含む）

17.1.12 国内長期継続投与試験

上記17.1.11の二重盲検比較試験終了後、本剤50mg又は100mg（増量時）を1日1回28週間（合計52週間）継続投与した。HbA1c値（NGSP値：平均値±標準偏差）のベースラインから最終評価時までの変化量は $-0.44 \pm 0.595\%$ であった。腎機能別にサブグループ解析した結果、軽度腎機能低下患者では $-0.54 \pm 0.478\%$ 、中等度腎機能低下患者では $-0.33 \pm 0.684\%$ であった³¹⁾。低血糖症状の副作用発現割合は軽度腎機能低下患者で

6.6% (61例中4例)、中等度腎機能低下患者で3.4% (58例中2例)であった。[5.2、9.2.2、11.1.1 参照]

〈1型糖尿病 (併用療法)〉

17.1.13 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

インスリン製剤で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者を対象に、本剤50mg又はプラセボを1日1回24週間投与した。併用薬であるインスリン製剤の投与量は、併用開始時に、ベースラインから6週間前の時点におけるインスリン製剤の1日投与量から15%減量することが推奨された。結果は次表のとおりであった³²⁾。低血糖の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれ97.4% (115例中112例) 及び85.0% (60例中51例)であった。また、第三者の介助が必要な低血糖症状の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれ0% (115例中0例) 及び1.7% (60例中1例)であった。[7.2、11.1.1 参照]

第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果 (最終評価時)

投与群	HbA1c (%)			総インスリン1日投与量 (IU)		
	ベースラインの 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの 変化量の 平均値 (標準偏差)	プラセボとの 調整済み 平均値の差 [95%信頼 区間] ^a	ベースラインの 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの 変化量の 平均値 (標準偏差)	プラセボとの 調整済み 平均値の差 [95%信頼 区間] ^b
プラセボ (n=59)	8.67 (0.79)	-0.11 (0.64)	-	50.48 (24.95)	0.63 (4.52)	-
本剤 50mg (n=115)	8.68 (0.81)	-0.47 (0.74)	-0.36* [-0.57, -0.14]	49.24 (22.58)	-6.64 (6.22)	-7.35** [-9.09, -5.61]

a : 共分散分析 (投与群、ベースラインのHbA1c値をモデルに含む)

b : 共分散分析 (投与群、ベースラインの総インスリン投与量をモデルに含む)

* : P=0.001、** : P<0.001

17.1.14 国内長期継続投与試験

上記17.1.13の二重盲検比較試験終了後、本剤50mg又は100mg (増量時) を1日1回28週間 (合計52週間) 継続投与した。HbA1c値 (NGSP値 : 平均値±標準偏差) のベースラインから最終評価時までの変化量は-0.33±0.72%であった³²⁾。低血糖の副作用発現割合は100% (115例中115例)であった。第三者の介助が必要な低血糖症状の副作用発現割合は0.9% (115例中1例)であった。[11.1.1 参照]

注) 本剤の承認された1回用量は50mg (効果不十分な場合は100mgまで) である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

Na⁺/グルコース共輸送担体 (SGLT : Na⁺-glucose cotransporter) は、Na⁺の濃度勾配を駆動力としてグルコースを細胞内へ能動輸送するトランスポーターである。ヒトにおけるSGLT1とSGLT2の機能について、消化管におけるグルコース吸収はSGLT1が、腎近位尿細管におけるグルコース再吸収はSGLT2が、それぞれ主たる役割を担っていることが明らかになっている³³⁾。イブラグリフロジンは腎近位尿細管に発現するSGLT2を阻害し、血液中の過剰なグルコースを体外に排出することで血糖降下作用を発揮する。

18.2 薬理作用

18.2.1 ヒトSGLT2阻害作用

イブラグリフロジンは、ヒトSGLT2に対して選択的な阻害作用を示し、その50%阻害濃度 (IC₅₀値) は、7.38nmol/Lであった。SGLT1に対するIC₅₀値は、1880nmol/Lであった³⁴⁾ (*in vitro*試験)。

18.2.2 尿中グルコース排泄促進作用及び血糖降下作用

イブラグリフロジンは、正常マウス、ニコチンアミド/ストレプトゾトシン誘発軽症2型糖尿病マウス及び2型糖尿病KK-A^yマウスにおいて単回経口投与により投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量を増加させた³⁵⁾。また、イブラグリフロジンは、それらのマウスにおいて単回経口投与により液体栄養剤負荷後の血糖値上昇を抑制した³⁶⁾。更に、イブラグリフロジンは2型糖尿病KK-A^yマウス並びにdb/dbマウスにおいて、1日1回28日間の反復経口投与によりHbA1c低下作用を示した^{37/38)}。

イブラグリフロジンは、ストレプトゾトシン誘発1型糖尿病ラットにおいて単回経口投与により投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量を増加させ、グルコース溶液負荷後の血糖値上昇を抑制した。更に1日1回28日間の反復経口投与によりHbA1c低下作用を示した³⁹⁾。

2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg、100mg又はプラセボを1日1回14日間投与したところ、本剤投与群において最終投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量はベースラインから増加した。また、空腹時血糖値はベースラインから減少した³⁾。

1型糖尿病患者を対象に、本剤25mg、50mg、100mg又はプラセボを1日1回14日間投与したところ、本剤投与群において初回投与後及び最終投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量はベースラインから増加した。また、空腹時血糖値はベースラインから減少した⁴⁾。

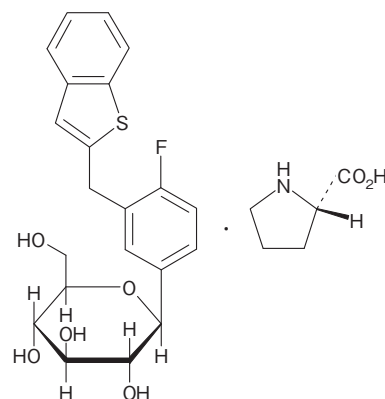
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名 : イブラグリフロジン L-プロリン

(Ipragliflozin L-Proline)

化学名 : (1S)-1,5-Anhydro-1-C-β-[(1-benzothiophen-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl-D-glucitol-(2S)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1:1)

構造式 :



分子式 : C₂₁H₂₁FO₅S · C₅H₉NO₂

分子量 : 519.58

融点 : 約205℃ (分解)

性状 : イブラグリフロジン L-プロリンは白色～微帯褐色の結晶又は粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈スーグラ錠25mg〉

100錠 (10錠×10)、140錠 (14錠×10)

〈スーグラ錠50mg〉

100錠 (10錠×10)、140錠 (14錠×10)、
300錠 (バラ、乾燥剤入り)、500錠 (10錠×50)

23. 主要文献

- 1) Kadokura, T. et al. : Diabetol. Int. 2011; 2 (4) : 172-182 [SGL-00020]
- 2) Kadokura, T. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2014; 53 (11) : 975-988 [SGL-00170]
- 3) Kadokura, T. et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 2014; 106 (1) : 50-56 [SGL-00089]
- 4) 社内報告書：1 型糖尿病患者・PK/PD試験（2018年12月21日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR180297）
- 5) 社内報告書：健康成人・絶対バイオアベイラビリティ試験（2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR130185）
- 6) 社内報告書：血漿蛋白結合率・薬物動態（2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.1.1）（DIR130172）
- 7) 社内報告書：血漿中主要結合蛋白の推定・薬物動態（2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.1.2）（DIR130173）
- 8) 社内報告書：代謝物の検索及び同定・薬物動態（2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.6.1）（DIR130174）
- 9) 社内報告書：UGT分子種同定・薬物動態（2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.2.2）（DIR130175）
- 10) 社内報告書：CYP阻害作用・薬物動態（2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.3.1）（DIR130176）
- 11) 社内報告書：UGT阻害作用・薬物動態（2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.3.3）（DIR130177）
- 12) 社内報告書：CYP誘導作用・薬物動態（2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.3.2）（DIR130178）
- 13) 社内報告書：P-gp基質性・薬物動態（2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.4.1）（DIR130212）
- 14) 社内報告書：健康成人・マスバランス試験（2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.6）（DIR130187）
- 15) Zhang, W. et al. : Clin. Drug Investig. 2013; 33 (7) : 489-496 [SGL-00015]
- 16) Smulders, R. A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2012; 14 (10) : 937-943 [SGL-00018]
- 17) Veltkamp, S. A. et al. : Clin. Ther. 2012; 34 (8) : 1761-1771 [MED-01740]
- 18) Kashiwagi, A. et al. : J. Diabetes Investig. 2014; 5 (4) : 382-391 [SGL-00073]
- 19) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 2015; 6 (1) : 8-18 [SGL-00224]
- 20) 社内報告書：2 型糖尿病患者・長期投与試験（2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.34）（DIR130210）
- 21) 柏木厚典 他：薬理と治療 2015; 43 (1) : 85-100 [SGL-00173]
- 22) Kashiwagi, A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2015; 17 (3) : 304-308 [SGL-00176]
- 23) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 2015; 6 (2) : 104-116 [SGL-00348]
- 24) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 2015; 6 (2) : 125-138 [SGL-00345]
- 25) 柏木厚典 他：薬理と治療 2014; 42 (12) : 923-939 [SGL-00165]
- 26) 柏木厚典 他：薬理と治療 2014; 42 (12) : 941-957 [SGL-00167]
- 27) 柏木厚典 他：薬理と治療 2014; 42 (12) : 959-975 [SGL-00166]
- 28) Ishihara, H. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2016; 18 (12) : 1207-1216 [SGL-00611]
- 29) Ishihara, H. et al. : Diabetol. Int. 2019; 10 (1) : 37-50 [SGL-00836]
- 30) Ishihara, H. et al. : Diabetes Ther. 2018; 9 (4) : 1549-1567 [SGL-00833]
- 31) Kashiwagi, A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2015; 17 (2) : 152-160 [SGL-00204]
- 32) 社内報告書：1 型糖尿病患者・第Ⅲ相試験（2018年12月21日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR180298）
- 33) Wright, E. M. et al. : J. Intern. Med. 2007; 261 (1) : 32-43 [SGL-00028]

- 34) Tahara, A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2012; 385 (4) : 423-436 [SGL-00019]
- 35) 社内報告書：尿中グルコース排泄促進作用・薬理試験（2014年1月17日承認 CTD 2.6.2.2.2.2）（DIR130161）
- 36) 社内報告書：液体栄養剤負荷後高血糖の改善作用・薬理試験（2014年1月17日承認 CTD 2.6.2.2.3.3）（DIR130162）
- 37) 社内報告書：KK-A^yマウス反復投与試験・薬理試験（2014年1月17日承認 CTD 2.6.2.2.4.1）（DIR130163）
- 38) 社内報告書：db/dbマウス反復投与試験・薬理試験（2014年1月17日承認 CTD 2.6.2.2.4.3）（DIR130164）
- 39) Tahara, A. et al. : J. Pharma. Pharmacol. 2014; 66 (7) : 975-987 [SGL-00061]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル 0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

26.2 販売提携

寿製薬株式会社
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

1.8 添付文書（案）
フォシーガ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	3
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.1.1 効能又は効果（案）.....	4
1.8.1.2 効能又は効果に関連する注意（案）.....	5
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠.....	6
1.8.2.1 用法及び用量（案）.....	6
1.8.2.2 用法及び用量に関連する注意（案）.....	7
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.4 添付文書（案）.....	15
1.8.5 参考文献.....	15

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ACE	Angiotensin-converting enzyme：アンジオテンシン変換酵素
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
CKD	Chronic kidney disease：慢性腎臓病
DAPA- CKD 試験	D169AC00001 試験を指す
DECLARE 試験	D1693C00001 試験（DECLARE-TIMI 58 試験）を指す
DKA	Diabetic ketoacidosis：糖尿病ケトアシドーシス
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
SGLT2	Sodium glucose co transporter 2：ナトリウム・グルコース共輸送体 2
T1DM	Type 1 diabetes mellitus：1 型糖尿病
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病
UACR	Urine albumin-to-creatinine ratio：尿中アルブミン／クレアチニン比

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

効能又は効果（案）を以下のとおり設定した。（下線部追加）

【効能又は効果】

2 型糖尿病

1 型糖尿病

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

〔設定根拠〕

本申請は、国際共同第 III 相 D169AC00001 試験（以下、DAPA-CKD 試験）に基づくものである。DAPA-CKD 試験は、CKD（eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 以上 75 mL/min/1.73 m² 以下で、アルブミン尿 [UACR が 200 mg/g 以上 5,000 mg/g 以下]）を有する年齢 18 歳以上の男性及び女性の T2DM 合併又は糖尿病非合併患者で、医学的に禁忌でない限り ACE 阻害剤又は ARB を Visit 1 の 4 週間以上前から、患者の最大耐量で変更なく継続的に服用している患者を組み入れており、T2DM 合併及び糖尿病非合併患者を含む広範な重症度ステージ及び原因疾患からなる CKD 患者を対象としている。

DAPA-CKD 試験の主要評価項目及び副次的評価項目の解析結果は、標準治療に追加した本剤 10 mg 1 日 1 回投与が T2DM の合併の有無を問わず CKD 患者における腎機能の低下、末期腎不全への進展、腎臓死、心血管死、心不全による入院、及び全死亡（死因を問わない）のリスクを減少することを示した（概括評価本体の 2.5.4.2 項）。さらに、DAPA-CKD 試験のサブグループ解析、D1693C00001 試験（DECLARE 試験）及び主な SGLT2 阻害剤の腎アウトカム試験のメタアナリシスで、本剤の腎における治療効果の一貫性はすべての範囲の eGFR 及び UACR にわたって示されている。これらの結果は、DAPA-CKD 試験の選択基準の UACR の下限値を上回っているか下回っているかに関係なく、T2DM 合併及び非合併のいずれの CKD 患者においても本剤の投与を支持するものである（概括評価本体の 2.5.4.3 項）。

本剤は現在の標準治療薬である ACE 阻害剤及び ARB とは異なる作用機序を有しており、これらの薬剤とは独立して作用すると考えられることから、標準治療薬の非併用下でも CKD に対する有効性が期待される。SGLT2 阻害が心臓及び腎臓にベネフィットをもたらす機序は、近位尿細管でのナトリウムとグルコースの再吸収を阻害することによる血漿量の減少と赤血球生成の増加に関連して発現するヘマトクリット増加であり、これによって心臓及び腎臓を含む標的臓器への酸素運搬が改善される可能性がある（Stefánsson et al 2020）。近位尿細管でのナトリウム再吸収の阻害は腎糸球体フィードバックにより、腎糸球体内圧を低下させ、尿中アルブミン量を低下させる。また、ナトリウム及びグルコース再吸収の低下とアルブミン取り込み量の減少による尿細管での酸素必要量の低下によって、腎臓の低酸素状態が改善され、虚血性損傷が緩和される可能性がある（Heerspink et al 2018）。

重要なことは、SGLT2 阻害剤の作用発現に関連する血行動態メカニズムが、現在の標準治療である ACE 阻害剤又は ARB とは明確に異なり且つ補完的であると考えられることである。ACE 阻害剤/ARB は輸出細動脈の拡張を誘発するが、SGLT2 阻害は輸入細動脈の収縮を誘発する

（Heerspink et al 2018、Shiraishi et al 2003）。それを裏付けるように、本剤の投与を受けている高値のアルブミン尿を合併した T2DM 患者では、ACE 阻害剤及び／又は ARB との併用投与の有無にかかわらず、同程度の UACR 及び eGFR の改善効果が認められている（Scholtes et al 2020）。

CKD 患者における本剤の忍容性は良好で、DAPA-CKD 試験において認められた安全性プロファイルは、本剤の既知の安全性プロファイルと一貫していた。同試験で新たな安全性の懸念は認められなかった（概括評価本体の 2.5.5.5 項）。

また、日本人集団における本剤の有効性は全体集団と一貫した傾向がみられ、安全性については国内外で臨床的に問題となる違いは認められなかった（概括評価補遺の 2.5.6 項参照）。

以上より、本剤は糖尿病合併の有無にかかわらず、広範な重症度ステージ及び原因疾患を有する幅広い CKD 患者において有効性が期待されると考え、効能・効果を「慢性腎臓病」と設定した。また、末期腎不全又は維持透析中の CKD 患者において本薬の投与は適さないことから、「ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。」と設定した。

1.8.1.2 効能又は効果に関連する注意（案）

効能又は効果に関連する注意（案）を以下のとおり設定した。（下線部追加、取り消し線削除）

＜効能又は効果に関連する注意＞

1 型糖尿病、2 型糖尿病

5.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の血糖降下作用が期待できないため、投与しないこと。

5.2 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の血糖降下作用が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。

5.3 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

1 型糖尿病

5.4 本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。

慢性心不全

5.5 左室駆出率の保たれた慢性心不全における本薬の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。

5.6 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

慢性腎臓病

5.7 eGFR が 25mL/min/1.73m² 未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある

ることから、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFR が 25mL/min/1.73m²未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

5.8 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準等を参考に、適応患者を選択すること。

〔設定根拠〕

DAPA-CKD 試験の対象集団及び試験成績をふまえ、eGFR が 25 mL/min/1.73 m²未満の患者では本薬の投与の必要性を慎重に判断する必要があること、本薬の投与に際しては臨床試験の対象患者背景を十分理解する必要があることを、＜効能・効果に関連する注意＞の項等において注意喚起することとした。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

用法及び用量（案）を以下のとおり設定した。（下線部追加）

【用法及び用量】

2 型糖尿病

通常、成人にはダパグリフロジンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10mg 1 日 1 回に増量することができる。

1 型糖尿病

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10mg 1 日 1 回に増量することができる。

慢性心不全、慢性腎臓病

通常、成人にはダパグリフロジンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。

〔設定根拠〕

本剤の承認用量 10 mg 1 日 1 回投与時の安全性は、2 型及び 1 型糖尿病患者並びに慢性心不全患者を対象とした臨床試験成績及び実臨床における使用経験を通じて確認されており、薬物動態学及び薬力学的な観点から、腎臓における SGLT2 阻害作用は 10 mg でほぼ最大となると考えられた（DAPA-CKD 試験 CSR 9.2.4 項参照）。したがって、DAPA-CKD 試験では、安全性が担保され、SGLT2 の最大阻害が期待できる用量として 10 mg 1 日 1 回投与を選択した。その結果、以下の結論が得られた。（1）主要評価項目及び副次的評価項目において本剤 10 mg のプラセボに対する優越性が示された。（2）65 歳以上及び腎機能が著しく低下した患者（eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満）が含まれる本試験において、本剤 10 mg 投与の忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、T2DM 合併患者及び糖尿病非合併患者、並びにベースライン時の eGFR 及び UACR 別を含むすべてのサブグループ間で一貫していた。

また、DAPA-CKD 試験では、体液量減少を示唆する有害事象、低血圧又は腎機能の予期しない低下が認められ、医学的な処置又は併用薬の用量変更によってこれらの事象が消失しない場合には本剤の減量が可能な規定とされていたが、試験期間を通して、本剤（又は対応するプラセボ）10 mg から 5 mg に減量された患者はほとんどいなかった（本剤群 90 例 [4.2%]、プラセボ群 61 例 [2.8%]）。これらの患者のうち、本剤群の 67 例（3.1%）及びプラセボ群の 48 例（2.2%）は、本剤（又は対応するプラセボ）10 mg への再増量は行われなかった（DAPA-CKD 試験 CSR 12.1.1 項参照）。

これらの所見より、本剤 10 mg は、糖尿病の合併の有無及び腎機能を問わず CKD 患者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが示された（概括評価本体の 2.5.6 項参照）。

また、DAPA-CKD 試験の日本人集団における有効性は、日本人集団と全体集団で概ね一貫した傾向がみられた。安全性プロファイルも、概して日本人集団と全体集団で同様であり、日本人集団における本剤 10 mg 1 日 1 回投与の忍容性は良好で、新たな安全性上の懸念は確認されなかった。日本人集団において、本剤（又は対応するプラセボ）10 mg から 5 mg に減量された患者はいずれの投与群でも少なく、本剤群で 1 例（0.8%）、プラセボ群で 1 例（0.9%）であった（Japanese Sub-population Output 表 14.3.1.2 を参照）。これらの患者のうち、本剤群の 1 例（0.8%）は本剤 10 mg への再増量は行われなかった。

以上より、DAPA-CKD 試験の結果から 10 mg 1 日 1 回投与により期待される有効性及び許容可能な安全性が示されたこと、5 mg への減量例はわずかであったことから、CKD 患者における本剤の推奨用法・用量を 10 mg 1 日 1 回投与とすることは妥当と考えた。

1.8.2.2 用法及び用量に関連する注意（案）

用法及び用量に関連する注意（案）を以下のとおり設定した。（下線部追加）

<用法及び用量に関連する注意>

1 型糖尿病

7.1 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。

7.2 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の 1 日投与量の減量は 20%以内とすることが推奨された。

慢性心不全、慢性腎臓病

7.3 1 型糖尿病を合併する患者では、糖尿病治療に精通した医師あるいはその指導のもとで、適切な対応が行える管理下で 5mg 1 日 1 回から投与を開始すること。また、経過を十分に観察しながらインスリン量を調整した後、10mg 1 日 1 回に増量すること。5mg 1 日 1 回では慢性心不全及び慢性腎臓病に対する有効性は確認されていない。

[7.3 の設定根拠]

DAPA-CKD 試験では T1DM 患者は除外されていたが、本剤 10 mg の 1 日 1 回投与は T1DM に対する既承認用量の範囲内であり、安全性は確認されているため、CKD の適応で投与した場合

でも新たな安全性上の懸念はないと考える。CKD は進行性の重篤な疾患であることを考慮して、T1DM を合併する CKD においても SGLT2 阻害が最大限に発揮される 10 mg の投与が必要と考える。実際に、10 mg は CKD への有効性と安全性が確認されたが、5 mg では CKD に対する有効性は確認されていない。一方で開始用量については、T1DM 患者では、本剤投与後に適切なインスリン量の調整を行い、インスリン量の変動に関連する有害事象（重度低血糖及びDKA）の発現リスクを最小化する必要があるため、T1DM を合併する CKD に対しても、開始用量を T1DM の用法及び用量と同様に 5mg とすることが適切と考える。また、糖尿病の治療に精通する医師と連携し、患者の状態を観察しながらインスリン量を調整した上で 10 mg への増量することが重要であることから、添付文書にて注意喚起を設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本申請に伴う変更点については、追加箇所は下線、削除箇所は取り消し線にて示した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔糖尿病を有する患者ではインスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕	慢性腎臓病を目的に本剤を投与する場合であっても同様の注意喚起が必要であり、既承認の記載に準じ設定した。 （変更なし）
8.重要な基本的注意 8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。〔9.1.3、11.1.1参照〕	低血糖の発現リスクは、糖尿病患者でより発現の可能性が高いが、慢性腎臓病を目的に本剤を投与する場合であっても、同様の注意喚起が必要であり、既承認の記載に準じ設定した。（変更なし）
8.2 本剤投与中に、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者で <u>に</u> お <u>い</u> て は経過を十分に観察し、特に重度の腎機能障害患者に本剤を投与する際には、腎機能障害の悪化に注意すること。糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m ² 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。 〔5.1、5.2、 <u>5.7</u> 、9.2.1、9.2.2、17.1.1参照〕	DAPA-CKD 試験の結果より、血清クレアチニンの上昇または eGFR の低下は一過性であり、本剤には長期的には腎保護作用（血清クレアチニンの上昇抑制作用かつ eGFR の低下抑制作用）がある。しかしながら、本剤の血糖降下作用は糸球体濾過量に依存するため、血糖コントロール改善目的に本剤を使用する場合には、腎機能の定期的な検査が必要である。 また、慢性腎臓病の効能承認に伴い、特に重度の腎機能障害患者に本剤を投与する際の注意についても、腎機能の定期的な検査実施をふまえて設定した。
8.3 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので観察を十分に行い、適度な水分補給を行うよう指導すること。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害の	慢性腎臓病患者においても体液量の観察は十分に行う必要があるため、既承

使用上の注意（案）	設定の根拠
ある患者、利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。[9.1.1、9.2.2、9.8、10.2、11.1.3、11.1.4 参照]	認の記載に準じ設定した。（変更なし）
8.4 糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用する場合は、本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療を考慮すること。	糖尿病患者において血糖コントロール改善を目的に使用する場合における注意喚起である。（変更なし）
8.5 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。[9.1.2、11.1.2参照]	慢性腎臓病を目的に本剤を投与する場合であっても同様の注意喚起が必要であり、既承認の記載に準じ設定した。（変更なし）
8.6 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトアシドーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。[7.1、7.2、11.1.4参照]	ケトアシドーシスの発現リスクは、糖尿病患者でより発現の可能性が高いが、慢性腎臓病を目的に本剤を投与する場合であっても同様の注意喚起が必要であり、既承認の記載に準じ設定した。（変更なし）
8.6.1 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8.6.2 特に、1型糖尿病の患者、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。 8.6.3 患者に対し、以下の点を指導すること。 ・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。 ・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。 ・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。 特に、1型糖尿病患者に対しては、上記3点に加えて、ケトアシドーシス発現のリスクが高いことも説明すること。	
8.7 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、それらの治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。 8.8 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。	8.7-8.8： 慢性腎臓病を目的に本剤を投与する場合であっても同様の注意喚起が必要であり、既承認の記載に準じ設定した。（変更なし）
8.9 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1参照]	低血糖の発現リスクは、糖尿病患者でより発現の可能性が高いが、慢性腎臓病を目的に本剤を投与する場合であっても、同様の注意喚起が必要であり、既承認の記載に準じ設定した。（変更なし）
9.特定の背景を有する患者に関する注意	
9.1 合併症・既往歴等のある患者	

使用上の注意（案）	設定の根拠
9.1.1 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の糖尿病患者、高齢者、利尿剤併用患者等） 本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。 [8.3、10.2、11.1.3参照] 9.1.2 尿路感染、性器感染のある患者 症状を悪化させるおそれがある。 [8.5、11.1.2参照] 9.1.3 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態 [8.1、11.1.1参照] ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全を有する患者 ・栄養不良状態 ・飢餓状態 ・不規則な食事摂取 ・食事摂取量の不足又は衰弱状態の患者 ・激しい筋肉運動を行う患者 ・過度のアルコール摂取者 9.1.4 1型糖尿病を合併する慢性心不全患者及び慢性腎臓病患者 ケトアシドーシスを起こすおそれがある。1型糖尿病を合併する慢性心不全患者及び慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験は実施していない。 [7.3、8.6参照]	9.1.1-9.1.3：慢性腎臓病を目的に本剤を投与する場合であっても同様の注意喚起が必要であり、既承認の記載に準じ設定した。（変更なし） 1型糖尿病患者は慢性心不全及び慢性腎臓病患者を対象とした国際共同試験では除外されており使用経験がない。また、1型糖尿病患者はケトアシドーシスを発現しやすいため、慎重に投与すべきであることから設定した。
9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者 〈1型糖尿病、2型糖尿病〉 <u>血糖コントロール改善を目的として投与しないこと。本剤の血糖降下作用が期待できないため。</u> 〈慢性心不全〉 投与の必要性を慎重に判断すること。本剤では腎機能低下に伴う血中濃度の上昇が報告されている。<u>本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。</u>また、eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満あるいは末期腎不全（ESRD）の患者を対象とした臨床試験は実施していない。 〔5.1、8.2、16.6.1 参照〕 〈慢性腎臓病〉 <u>eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者では、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性がある。また、本剤投与中に eGFR が低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。 [5.1、5.7、8.2、16.6.1 参照]</u> 9.2.2 中等度の腎機能障害患者 〈1型糖尿病、2型糖尿病〉 投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の糖排泄効果は腎機能に依存するため、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した患者では、本剤の効果が十分に得られない可能性がある。 [5.2、8.2、8.3、16.6.1参照]	効能・効果毎に記載する場合は〈 〉（山括弧）を用いて、いずれの記載項目であるのかが分かるように記載している。 糖尿病を有する患者に慢性心不全、慢性腎臓病の治療を目的とする場合に「投与できない」との誤解を与える可能性があるため、糖尿病治療を目的とする場合には、冒頭に「血糖コントロール改善を目的として」と明記することとした。 慢性心不全治療を目的とする場合は、腎機能低下に伴って血中濃度が上昇するおそれがあること、本剤投与中にeGFRが低下することがあり腎機能障害の悪化につながるおそれがあること、また DAPA-HF 試験では、eGFR が 30mL/ min/1.73m² 未満の患者は除外していたことから、投与の必要性を慎重に判断することから設定した。 また、慢性腎臓病治療を目的とする場合には、DAPA-CKD 試験で本剤投与開始時に eGFR が 25mL/min/1.73m² 未満の患者は除外していたこと、本剤投与中に eGFR が低下することがあり腎機能障害の悪化につながるおそれがある

使用上の注意（案）	設定の根拠
	ることから、投与の必要性を慎重に判断することから設定した。
9.3 肝機能障害患者 重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。	DAPA-CKD 試験においても重度の肝機能障害の患者は除外されていたことから、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、糖尿病患者ではインスリン製剤等を使用すること。妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物実験（ラット）において、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び生後21日～90日の曝露により、出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が認められたとの報告がある。また、本薬の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。	インスリン製剤等を使用する旨は糖尿病患者に限った注意喚起であるため既承認の記載に準じて設定した。（変更なし）
9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中への移行が報告されている。	慢性腎臓病を目的に本剤を投与する場合であっても同様の注意喚起が必要であり、既承認の糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）
9.7 小児等 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。	DAPA-CKD 試験は18歳以上が対象であり、小児等における使用経験がないため、既承認の記載に準じ設定した。（変更なし）
9.8 高齢者 脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがある。[8.3、11.1.3参照]	一般的な注意喚起であり、既承認の記載に準じ設定した。（変更なし）

使用上の注意（案）			設定の根拠
10.相互作用 本剤は主として、UGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される。〔16.4参照〕			慢性腎臓病を目的に本剤を投与する場合であっても同様の注意喚起が必要であり、既承認の記載に準じ設定した。 （変更なし）
10.2 併用注意（併用に注意すること）			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬等 〔11.1.1、11.1.4参照〕	低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進剤の減量を検討すること。 ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。	血糖降下作用が相加的に増強するおそれがある。	
血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。	
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン アドレナリン等	併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。	
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等 〔8.3、9.1.1、11.1.3、16.7.2参照〕	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強される。	
11.副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			11. DAPA-CKD 試験で得られた結果は、これまでの既承認の効能で得られた安全性プロファイルと一貫していることから、慢性腎臓病を目的に本剤を投与する場合であっても同様の注意喚起が必要であることから、既承認の記載に準じ設定した。 副作用の発現頻度は、「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について」（平成31年1月17日付け 独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全対策第一部/第二部事務連絡）に基づき、DAPA-CKD 試験及び既承認の1型糖尿病、2型糖尿病、慢性心不全の臨床試験を合算し、いずれの臨床試験でも発現していない事象は「頻度不明」とした。
11.1 重大な副作用			
11.1.1 低血糖（頻度不明） 低血糖があらわれることがあるので、低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。〔7.2、8.1、8.9、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.3参照〕			
11.1.2 腎盂腎炎（0.1%未満）、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）（頻度不明）、敗血症（0.1%未満） 腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがある。〔8.5、9.1.2参照〕			
11.1.3 脱水（頻度不明） 口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。〔8.3、9.1.1、9.8、10.2参照〕			
11.1.4 ケトアシドーシス（頻度不明） 血糖値が高値でなくとも、ケトアシドーシス（糖尿病ケトアシドーシスを含む）があらわれることがある。特に1型糖尿病患者において多く認められてい			

使用上の注意（案）					設定の根拠
る。[7.1、7.2、8.3、8.6、10.2、17.1.1-17.1.34参照]					なお、11.1.1 低血糖及び11.1.4 ケトアシドーシスは、他の事象とは異なる方法で収集・評価していることから、これまでと同様「頻度不明」とし、「17. 臨床成績」の項に有害事象の頻度を記載した。
11.2 その他の副作用					
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	
感染症	性 器 感 染 （腔 カ ン ジ ダ 症 等）	尿路感染（膀胱炎等）			
血液				ヘ マ ト ク リ ッ ト 増加	
代謝及び 栄養障害		体液量減少 ^{注)}	ケトーシス、 食欲減退、多 飲症		
消化器		便秘、口渇	下痢、腹痛、 悪心、嘔吐		
筋・骨格系			背 部 痛、筋痙 縮		
皮膚			発疹		
腎臓		頻尿、尿量増 加	腎機能障害、 排尿困難		
精神神経系			頭 痛、振 戦、 めまい		
眼			眼乾燥		
生殖器		陰部そう痒症	外陰腔不快感		
循環器			高血圧、低血 圧		
その他			倦怠感、無力 症、体 重 減 少、異常感		
2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験〔第IIb相（D1692C00005試験）、第III相（D1692C00006試験）及び長期投与試験（D1692C00012試験）〕の結果と1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（MB102229試験及びMB102230試験）及び国内第III相長期投与試験（D1695C00001試験PartB）の合算により算出した。 注） 2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験〔第IIb相（D1692C00005試験）、第III相（D1692C00006試験）及び長期投与試験（D1692C00012試験）〕の結果と、1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（MB102229試験及びMB102230試験）及び国内第III相長期投与試験（D1695C00001試験Part B）、慢性心不全患者を対象とした国際共同第III相試験（D1699C00001試験）、慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第III相試験（D169AC00001試験）の合算により算出した。					
12.臨床検査結果に及ぼす影響 本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖及び血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。					慢性腎臓病を目的に本剤を投与する場合であっても、同様の注意喚起が必要であることから既承認の記載に準じ設定した。（変更なし）
14.適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。					PTP 包装に関する一般的な注意喚起であり、既承認の記載に準じ設定した。（変更なし）

使用上の注意（案）	設定の根拠
15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 2型糖尿病患者における国内外の臨床試験の併合解析において、全ての悪性腫瘍の発現割合は本剤群と対照群で同様であったが、膀胱癌及び乳癌では本剤群で多い傾向が認められた。しかしながら、投与開始から膀胱癌及び乳癌の診断までが短期間であったことから、いずれの腫瘍においても本剤との因果関係は確立されていない。 15.2 非臨床試験に基づく情報 発癌性あるいは変異原性は認められていない。	慢性腎臓病を目的に本剤を投与する場合であっても、同様の注意喚起が必要であることから既承認の記載に準じ設定した。（変更なし）

1.8.4 添付文書（案）

フォシーガ錠の添付文書（案）を添付した。なお、承認事項一部変更承認申請に伴う変更点については、追加箇所は下線、削除箇所は取り消し線にて示した。

1.8.5 参考文献

Heerspink et al 2018

Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* 2018;94(1):26-39.

Scholtes et al 2020

Scholtes RA, van Raalte DH, Correa-Rotter R, Toto RD, Heerspink HJL, Cain V, et al. The effects of dapagliflozin on cardio-renal risk factors in patients with type 2 diabetes with or without renin-angiotensin system inhibitor treatment: a post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(4):549-56.

Shiraishi et al 2003

Shiraishi M, Wang X, Walsh MP, Kargacin G, Loutzenhiser K, Loutzenhiser R. Myosin heavy chain expression in renal afferent and efferent arterioles: relationship to contractile kinetics and function. *The FASEB Journal.* 2003;17(15):2284-6.

Stefánsson et al 2020

Stefánsson BV, Heerspink HJL, Wheeler DC, Sjöström CD, Greasley PJ, Sartipy P, et al. Correction of anemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat.* 2020;34(12):107729.