

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ebymect 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
Ebymect 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Ebymect 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

### Ebymect 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tablet).

### Ebymect 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Brune, bikonvekse, 9,5 x 20 mm ovale, filmovertrukne tabletter præget med "5/850" på den ene side og "1067" på den anden side.

### Ebymect 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

Gule, bikonvekse, 10,5 x 21,5 mm ovale, filmovertrukne tabletter præget med "5/1000" på den ene side og "1069" på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Ebymect er indiceret til voksne til behandling af type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion:

- til patienter, hvis maksimalt tålte dosis af metformin alene ikke giver tilstrækkelig kontrol
- i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes til patienter, hvor metformin og disse lægemidler ikke giver tilstrækkelig kontrol
- til patienter, der allerede er i behandling med kombinationen af dapagliflozin og metformin som separate tabletter.

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

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering

#### Voksne med normal nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed [GFR] $\geq$ 90 ml/min)

Den anbefalede dosis er én tablet to gange dagligt. Hver tablet indeholder en fast kombination af dapagliflozin og metformin (se pkt. 2).

#### *Til patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret på monoterapi med metformin eller metformin i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes*

Patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på metformin alene eller i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes bør have en samlet daglig dosis af Ebymect svarende til 10 mg dapagliflozin plus den samlede daglige dosis metformin eller den nærmeste terapeutisk egnede dosis, der allerede tages. Når Ebymect anvendes i kombination med insulin eller et  $\beta$ -cellestimulerende middel såsom sulfonylurinstof, kan det overvejes at give en lavere dosis af insulinet eller sulfonylurinstoffet for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.5 og 4.8).

#### *Til patienter, der skifter fra separate dapagliflozin- og metformintabletter*

Patienter, der skifter fra separate dapagliflozintabletter (10 mg total daglig dosis) og metformintabletter til Ebymect bør modtage den samme daglige dosis dapagliflozin og metformin, der tages allerede, eller den nærmeste terapeutisk egnede dosis metformin.

#### Glemt dosis

Hvis en dosis bliver glemt, skal den tages så snart patienten kommer i tanke om det. Der må dog ikke tages to doser samtidig. Hvis det næsten er tid til næste dosis, skal den glemte dosis springes over.

#### Særlige populationer

##### Nedsat nyrefunktion

GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige lægemidler iværksættes og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige dosis metformin skal helst fordeles på 2-3 daglige doser. Faktorer, der kan øge risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes, før man overvejer at starte behandling med metformin hos patienter med GFR  $<$  60 ml/min.

Hvis der ikke findes en passende styrke af Ebymect, bør enkeltstofferne anvendes enkeltvist i stedet for fastdosis-kombinationen.

**Tabel 1. Dosis til patienter med nedsat nyrefunktion**

| GFR ml/min | Metformin  | Dapagliflozin   |
|------------|--|---|
| 60-89      | Maksimal daglig dosis er 3.000 mg.<br>Dosisreduktion kan overvejes i relation til faldende nyrefunktion. | Maksimal daglig dosis er 10 mg.   |
| 45-59      | Maksimal daglig dosis er 2.000 mg.<br>Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.              | Maksimal daglig dosis er 10 mg.   |
| 30-44      | Maksimal daglig dosis er 1.000 mg.<br>Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.              | Maksimal daglig dosis er 10 mg.<br>Den glukosesænkende virkning af dapagliflozin er reduceret.  |
| $<$ 30     | Metformin er kontraindiceret.  | Maksimal daglig dosis er 10 mg.<br>På grund af begrænset erfaring anbefales det ikke at initiere behandling med dapagliflozin hos patienter med GFR $<$ 25 ml/min.<br>Den glukosesænkende virkning af |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | dapagliflozin er sandsynligvis ikke eksisterende. |
|--|--|---|

#### *Nedsat leverfunktion*

Dette lægemiddel må ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Ældre ( $\geq 65$ år)*

Da metformin delvist udskilles af nyrerne, og da ældre patienter har større sandsynlighed for at få nedsat nyrefunktion, bør dette lægemiddel anvendes med forsigtighed efterhånden som alderen stiger. Monitorering af nyrefunktionen er nødvendig for at forhindre metformin-associeret laktacidose, specielt hos ældre patienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

#### *Pædiatrisk population*

Ebymecks sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til < 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Ebymeck gives to gange dagligt sammen med måltider for at reducere de gastrointestinale bivirkninger, der er forbundet med metformin.

### **4.3 Kontraindikationer**

Ebymeck er kontraindiceret til patienter med:

- overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1;
- enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktacidose, diabetisk ketoacidose) (se pkt. 4.4);
- diabetisk prækoma;
- svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2);
- akutte tilstande med potentiale til at ændre nyrefunktionen såsom:
  - dehydrering,
  - svær infektion,
  - shock;
- akut eller kronisk sygdom som kan forårsage vævshypoksi såsom:
  - hjerte- eller respirationssvigt,
  - nyligt overstået myokardieinfarkt,
  - shock;
- nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2);
- akut alkoholintoksikation, alkoholisme (se pkt. 4.5).

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

#### Laktacidose

Laktacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktacidose.

I tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metformin-behandlingen afbrydes midlertidigt, og det anbefales at kontakte en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler [NSAID'er]), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og

enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktatacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet ( $< 7,35$ ), forhøjet laktatniveau i blodet ( $> 5$  mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

### Nyrefunktion

Den glukosesænkende virkning af dapagliflozin er afhængig af nyrefunktionen, og er reduceret hos patienter med GFR  $< 45$  ml/min, og er sandsynligvis ikke til stede hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

Metformin udskilles af nyrene, og moderat til svær nyreinsufficiens øger risikoen for laktatacidose (se også "Laktatacidose" i pkt. 4.4). Nyrefunktionen skal bestemmes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter (se pkt. 4.2). Metformin er kontraindiceret hos patienter med GFR  $< 30$  ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion er hyppig og asymptomatisk hos ældre patienter. Der skal udvises særlig omhu i situationer, hvor nyrefunktionen kan blive nedsat, f.eks. ved initiering af antihypertensiv eller diuretisk behandling, eller ved start af behandling med et NSAID.

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

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

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

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

### Diabetisk ketoacidose

Der er rapporteret sjældne tilfælde af diabetisk ketoacidose (DKA), herunder livstruende og dødelige tilfælde, hos patienter, som blev behandlet med natrium-glukose co-transporter 2 (SGLT2)-hæmmere, herunder dapagliflozin. I et antal tilfælde fremstod tilstanden atypisk, idet der kun var moderat forhøjet blodglukose, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det er ukendt, om der er større sandsynlighed for DKA ved højere doser af dapagliflozin.

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

Dapagliflozin skal straks seponeres hos patienter med mistænkt eller verificeret DKA.

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

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

Patienter, der kan have højere risiko for DKA, omfatter patienter med lav restfunktion af betaceller (f.eks. type 2-diabetespacienter med lavt C-peptid, latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller patienter med pankreatitis i anamnesen), patienter med tilstande, der medfører lav fødeindtagelse eller alvorlig dehydrering, patienter, hvis insulindosis er reduceret, samt patienter med øget behov for insulin på grund af akut sygdom, operation eller alkoholmisbrug. SGLT2-hæmmere bør anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Genstart af behandling med SGLT2-hæmmer hos patienter med fortilfælde af DKA under behandling med SGLT2-hæmmer frarådes, medmindre en anden klar medvirkende faktor identificeres og afklares.

Ebymeets sikkerhed og virkning hos patienter med type 1-diabetes er ikke klarlagt, og Ebymect bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes. I studier med type 1-diabetes mellitus blev DKA rapporteret med hyppigheden ”almindelig”.

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

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

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

#### Urinvejsinfektioner

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

#### Ældre (≥ 65 år)

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

Ældre patienter har større sandsynlighed for at få nedsat nyrefunktion og/eller for at være i behandling med antihypertensiva, der kan medføre ændringer i nyrefunktionen, såsom ACE-hæmmere og angiotensin-II type 1-receptorblokkere (ARB). Der gælder de samme anbefalinger relateret til nyrefunktionen for ældre patienter som for alle andre patienter (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

#### Hjertesvigt

Erfaringer med dapagliflozin i NYHA-klasse IV er begrænsede.

#### Amputation af underekstremitet

Der er blevet observeret en stigning i antallet af amputationer af en underekstremitet (primært af en tå) i igangværende kliniske langtidsstudier med en anden SGLT2-hæmmer. Det er ukendt, om dette er en klasseeffekt. Som det gælder for alle diabetespatienter, at det er vigtigt at informere patienterne om rutinemæssig forebyggende fodpleje.

#### Laboratorieanalyser af urinprøver

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

#### Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktatacidose. Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

#### Kirurgi

Behandling med metformin skal afbrydes på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi og må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil.

#### Ændring i klinisk status hos patienter med tidligere kontrolleret type 2-diabetes

Da dette lægemiddel indeholder metformin, skal en patient med type 2-diabetes, der tidligere har været velkontrolleret på det, og som udvikler laboratorieanomalier eller klinisk sygdom (især uklar og dårligt defineret sygdom) straks vurderes for tegn på ketoacidose eller laktatacidose. Vurderingen bør omfatte serumelektrolytter og ketoner, blodglukose og, hvis indiceret, blod-pH-, laktat-, pyruvat- og metforminniveau. Hvis der opstår acidose af den ene eller anden form, skal behandlingen standses omgående, og der skal påbegyndes andre relevante, korrigerende forholdsregler.

#### Natrium

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

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

Samtidig administration af flere doser af dapagliflozin og metformin ændrer ikke farmakokinetikken af hverken dapagliflozin eller metformin væsentligt hos raske patienter.

Der er ikke udført interaktionsstudier for Ebysect. De følgende redegørelser afspejler de oplysninger, der er tilgængelige for de enkelte aktive stoffer.

#### Dapagliflozin

##### Farmakodynamiske interaktioner

##### *Diuretika*

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

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

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

reducere risikoen for hypoglykæmi ved anvendelse i kombination med dapagliflozin (se pkt. 4.2 og 4.8).

#### Farmakokinetiske interaktioner

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

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

#### Virkning af andre lægemidler på dapagliflozin

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

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

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

#### Virkning af dapagliflozin på andre lægemidler

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

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

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

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

#### Metformin

##### Samtidig brug frarådes

Kationiske stoffer, som elimineres renalt ved tubulær sekretion (f.eks. cimetidin) kan interagere med metformin ved at konkurrere om fælles tubulære transportsystemer. Et studie udført med syv raske frivillige viste, at cimetidin administreret som 400 mg to gange dagligt øgede metformins systemiske eksponering (AUC) med 50 % og  $C_{max}$  med 81 %. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for den anbefalede dosering og ændring af diabetesbehandlingen skal derfor overvejes ved administration sammen med kationiske lægemidler, som elimineres ved tubulær sekretion.



### *Alkohol*

Alkoholintoksikation er forbundet med en øget risiko for laktatacidose, især i tilfælde af faste, fejlernæring eller leverinsufficiens. Intoksikationen forårsages af den aktive substans metformin i dette lægemiddel (se pkt. 4.4). Indtagelse af alkohol og lægemidler, der indeholder alkohol, skal undgås.

### *Iodholdige kontrastmidler*

Intravaskulær administration af iodinerede kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, hvilket medfører metforminophobning og øget risiko for laktatacidose. Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil (se pkt. 4.2 og 4.4).

### *Kombinationer, der kræver forsigtighed*

Glukokortikoider (givet ad systemiske og lokale veje), beta-2-agonister og diuretika har egen hyperglykæmisk aktivitet. Patienten bør informeres, og der skal foretages hyppigere blodglukosemonitorering, især i begyndelsen af behandlingen med den slags lægemidler. Om nødvendigt skal dosen af det glukosesænkende lægemiddel justeres under behandling med det andet lægemiddel og ved seponering af det.

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose, f.eks. NSAID'er, herunder selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne præparater i kombination med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

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

Insulin og  $\beta$ -cellestimulerende midler, såsom sulfonylurinstoffer, forårsager hypoglykæmi. Derfor kan det være nødvendigt at give en lavere dosis af insulin eller et  $\beta$ -cellestimulerende middel for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi, når det anvendes sammen med metformin (se pkt. 4.2 og 4.8).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Ebymect eller dapagliflozin til gravide kvinder. Studier med rotter, som blev behandlet med dapagliflozin, har påvist toksicitet for udviklingen af nyrerne i den tidsperiode, der svarer til andet og tredje trimester af menneskets graviditet (se pkt. 5.3). Derfor anbefales det ikke at anvende dette lægemiddel i løbet af det andet og tredje trimester af graviditeten. En begrænset datamængde fra brugen af metformin til gravide kvinder indikerer ikke en øget risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier med metformin indikerer ingen skadelige virkninger for graviditeten, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Når patienten planlægger at blive gravid og under graviditeten anbefales det, at diabetes ikke behandles med dette lægemiddel, men at insulin anvendes til at opretholde blodglukoseniveauerne så tæt på normal som muligt, for at reducere risikoen for misdannelser af føtus, som er forbundet med abnorme blodglukoseniveauer.

### Amning

Det vides ikke, om dette lægemiddel eller dapagliflozin (og/eller dets metabolitter) udskilles i human mælk. Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist udskillelse af dapagliflozin/metabolitter i mælk, såvel som farmakologisk fremkaldte virkninger på diende afkom (se pkt. 5.3). Metformin udskilles i human mælk i små mængder. Risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes under amning.

## Fertilitet

Virningen af dette lægemiddel eller dapagliflozin på fertiliteten hos mennesker er ikke undersøgt. Hos rotter af begge køn viste dapagliflozin ingen virkninger på fertiliteten ved nogen af de testede doser. For metformin har dyrestudier ikke påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

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

Ebymect påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør advares om risikoen for hypoglykæmi, når dette lægemiddel anvendes i kombination med andre glukosesænkende lægemidler, som er kendt for at forårsage hypoglykæmi samt at svimmelhed er en bivirkning, der er observeret ved dapagliflozin (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

Der er påvist bioækvivalens mellem Ebymect og samtidig administration af dapagliflozin og metformin (se pkt. 5.2). Der er ikke blevet udført terapeutiske kliniske studier med Ebymect-tabletter.

#### Dapagliflozin plus metformin

##### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I en analyse af 5 placebokontrollerede studier med dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin, lignede sikkerhedsresultaterne dem fra den præspecificerede poolede analyse med 13 placebokontrollerede dapagliflozinstudier (se Dapagliflozin, *Sammendrag af sikkerhedsprofilen* nedenfor). Der blev ikke identificeret nogen yderligere bivirkninger for gruppen, som fik dapagliflozin plus metformin sammenlignet med dem, som blev rapporteret for de individuelle studier. I den særskilte poolede analyse af dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin blev 623 forsøgspersoner behandlet med dapagliflozin 10 mg som tillægsbehandling til metformin og 523 blev behandlet med placebo plus metformin.

#### Dapagliflozin

##### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

I studiet med kardiovaskulære hændelser af dapagliflozin (DECLARE, se pkt. 5.1) fik 8.574 patienter dapagliflozin 10 mg og 8.569 fik placebo med median-eksponeringstid på 48 måneder. I alt var der 30.623 patientårs eksponering af dapagliflozin.

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

#### Oversigt over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er identificeret i de placebokontrollerede kliniske studier med dapagliflozin plus metformin, kliniske studier med dapagliflozin og kliniske studier med metformin samt erfaring efter markedsføring. Ingen af dem blev påvist at være dosisrelaterede. De nedenfor anførte bivirkninger er klassificeret efter hyppighed og systemorganklasse. Hyppighedskategorier inddeles efter følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ ), meget sjældent ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 2. Bivirkninger**

| Systemorgan-klasse                 | Meget almindelig   | Almindelig   | Ikke almindelig   | Sjælden                                | Meget sjælden  |
|------------------------------------|--|--|---|--|--|
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner <sup>*,b,c</sup><br>Urinvejsinfektion <sup>*,b,d</sup>                    | Svampeinfektion <sup>**</sup>   |  | Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn) <sup>b,k</sup> |
| Metabolisme og ernæring            | Hypoglykæmi (ved samtidig anvendelse af sulfonylurinstof eller insulin) <sup>b</sup> |  | Volumendepletering <sup>b,e</sup><br>Tørst <sup>**</sup>  | Diabetisk ketoacidose <sup>b,k,l</sup> | Laktat-acidose<br>Vitamin B <sub>12</sub> -mangel <sup>a,h</sup>       |
| Nervesystemet                      |  | Smagsforstyrrelser <sup>a</sup><br>Svimmelhed  |   |  |  |
| Mave-tarmkanalen                   | Gastrointestinale symptomer <sup>a,i</sup>   |  | Forstoppelse <sup>**</sup><br>Mundtørhed <sup>**</sup>  |  |  |
| Lever og galdeveje                 |  |  |   |  | Forstyrrelser i leverfunktionen <sup>a</sup><br>Hepatitis <sup>a</sup> |
| Hud og subkutane væv               |  | Udslæt <sup>m</sup>  |   |  | Urticaria <sup>a</sup><br>Erytem <sup>a</sup><br>Pruritus <sup>a</sup> |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  |  | Rygsmarter <sup>*</sup>  |   |  |  |
| Nyrer og urinveje                  |  | Dysuri<br>Polyuri <sup>*,f</sup>   | Nykturi <sup>**</sup>   |  |  |
| Det reproduktive system og mammae  |  |  | Vulvovaginal pruritus <sup>**</sup><br>Genital pruritus <sup>**</sup>   |  |  |
| Undersøgelser                      |  | Forhøjet hæmatokrit <sup>g</sup><br>Nedsat renal kreatinin-clearance under initial behandling <sup>b</sup><br>Dyslipidæmi <sup>j</sup> | Forhøjet kreatinin i blodet under initial behandling <sup>**,b</sup><br>Øget urinstof i blodet <sup>**</sup><br>Vægttab <sup>**</sup> |  |  |

<sup>a</sup>Bivirknings- og hyppighedskategorierne for metformin er baseret på information fra produktresuméet for metformin, som er tilgængeligt i EU.

<sup>b</sup>Se det tilsvarende punkt herunder for yderligere oplysninger.

<sup>c</sup>Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner omfatter f.eks. de foruddefinerede foretrukne termer: vulvovaginal mykotisk infektion, vaginal infektion, balanitis, genital svampeinfektion, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginitis, balanitis candida, genital candidiasis, genital infektion, genital infektion hos mænd, penisinfektion, vulvitis, bakterieinfektion i skeden, vulva-absces.

<sup>d</sup>Urinvejsinfektion omfatter følgende foretrukne termer, anført efter rapporteret hyppighed: Urinvejsinfektion, blærebetændelse, urinvejsinfektion forårsaget af *Escherichia*, genito-urinvejsinfektion, pyelonefritis, trigonitis, urethritis, nyreinfektion og prostatitis.

<sup>e</sup>Volumendepletering omfatter de foruddefinerede foretrukne termer: Dehydrering, hypovolæmi, hypotension.

<sup>f</sup>Polyuri inkluderer de foretrukne termer: pollakisuri, polyuri, øget urinproduktion.

<sup>g</sup>Den gennemsnitlige procentvise ændring i hæmatokrit fra *baseline* var 2,30 % for dapagliflozin 10 mg *versus* -0,33 % for placebo. Hæmatokritværdier > 55 % blev rapporteret hos 1,3 % af forsøgspersonerne behandlet med 10 mg dapagliflozin *versus* 0,4 % for placebo.

<sup>h</sup>Langvarig behandling med metformin har været associeret med nedsat absorption af vitamin B<sub>12</sub>, som i meget sjældne tilfælde kan resultere i klinisk signifikant vitamin B<sub>12</sub>-mangel (f.eks. megaloblastisk anæmi).

<sup>i</sup>Gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter og appetitløshed forekommer hyppigst ved behandlingsstart og går spontant over i de fleste tilfælde.

<sup>j</sup>Den gennemsnitlige procentvise ændring fra *baseline* for henholdsvis dapagliflozin 10 mg *versus* placebo var: Total kolesterol 2,5 % *versus* 0,0 %; HDL-kolesterol 6,0 % *versus* 2,7 %; LDL-kolesterol 2,9 % *versus* -1,0 %; triglycerider -2,7 % *versus* -0,7 %.

<sup>k</sup>Se pkt. 4.4.

<sup>l</sup>Rapporteret i studier af kardiovaskulære hændelser hos patienter med type 2-diabetes (DECLARE). Frekvensen er baseret på årlig rate.

<sup>m</sup>Ved overvågning efter markedsføring blev der identificeret en bivirkning. Udslæt inkluderer følgende foretrukne termer i kliniske studier opstillet efter hyppighed: udslæt, generaliseret udslæt, kløende udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, pustuløst udslæt, vesikulært udslæt og erytematøst udslæt. I aktive og placebo-kontrollerede kliniske studier (dapagliflozin, N=5.936, alle kontroller, N=3.403) var hyppigheden af udslæt den samme for henholdsvis dapagliflozin (1,4 %) og alle kontroller (1,4 %).

\*Rapporteret hos  $\geq 2$  % af forsøgspersonerne og hos  $\geq 1$  % flere og mindst 3 forsøgspersoner flere behandlet med dapagliflozin 10 mg end med placebo.

\*\*Rapporteret af investigator som muligvis relaterede, sandsynligvis relaterede eller relaterede til studiebehandlingen og rapporteret hos  $\geq 0,2$  % af forsøgspersonerne, og hos  $\geq 0,1$  % flere og mindst 3 forsøgspersoner flere behandlet med dapagliflozin 10 mg end med placebo.

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Dapagliflozin plus metformin

#### *Hypoglykæmi*

Ved studier af dapagliflozin som tillægsbehandling i kombination med metformin, var hyppigheden af tilfælde af mindre alvorlig hypoglykæmi omtrent den samme i gruppen, som blev behandlet med dapagliflozin 10 mg plus metformin (6,9 %) og i gruppen, som blev behandlet med placebo plus metformin (5,5 %). Der blev ikke rapporteret om tilfælde af alvorlig hypoglykæmi. Der blev gjort lignende observationer ved kombinationen med dapagliflozin og metformin hos lægemiddelnaive patienter.

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

### Dapagliflozin

#### *Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner*

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

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

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

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

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

#### *Hypoglykæmi*

Hyppigheden af hypoglykæmi afhæng af den type baggrundsbehandling, der blev anvendt i hver studie.

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

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

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

#### *Volumendepletering*

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

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

#### *Diabetisk ketoacidose*

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

#### *Urinvejsinfektioner*

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

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

#### *Øget kreatinin*

Bivirkninger, relateret til øget kreatinin blev grupperet (f.eks. nedsat renal kreatininclearance, nedsat

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

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

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

Fjernelse af dapagliflozin ved hæmodialyse er ikke undersøgt. Den mest effektive metode til at fjerne metformin og laktat er hæmodialyse.

#### Dapagliflozin

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

I tilfælde af en overdosis skal der iværksættes passende understøttende behandling i henhold til patientens kliniske status.

#### Metformin

Der er ikke set hypoglykæmi ved metformindoser på op til 85 g, selvom der under disse omstændigheder er forekommet laktatacidose. Høj overdosering eller samtidige risici med metformin kan føre til laktatacidose. Laktatacidose er en kritisk tilstand, som skal behandles på hospitalet (se pkt. 4.4). Den mest effektive metode til at fjerne laktat og metformin er hæmodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler mod diabetes, kombinationer af orale blodglukosesænkende lægemidler, ATC-kode: A10BD15

#### Virkningsmekanisme

Ebymect kombinerer to antihyperglykæmiske lægemidler med forskellige og komplementære virkningsmekanismer for at forbedre glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes: dapagliflozin, en SGLT2-hæmmer og metforminhydrochlorid, et medlem af biguanidgruppen.

#### Dapagliflozin

Dapagliflozin er en meget potent ( $K_i$ : 0,55 nM), selektiv og reversibel hæmmer af SGLT2.

Hæmning af SGLT2 med dapagliflozin reducerer reabsorption af glukose fra det glomerulære filtrat i de proksimale nyretubuli med en samtidig reduktion i natriumreabsorption, hvilket fører til udskillelse via urinen af glukose og osmotisk diurese. Dapagliflozin øger derfor tilførslen af natrium til de distale tubuli, hvilket øger tubuloglomerulær feedback og reducerer det intraglomerulære tryk. Dette kombineret med osmotisk diurese fører til en reduktion i overhydrering, reduceret blodtryk og lavere preload og afterload, hvilket kan have gavnlige virkninger på kardiell remodellering og bevare nyrefunktionen. Andre virkninger inkluderer en stigning i hæmatokrit og reduktion i legemsvægt. De kardielle og renale fordele ved dapagliflozin er ikke kun afhængige af den blodglukosesænkende virkning.

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

SGLT2 findes selektivt i nyrerne. Dapagliflozin hæmmer ikke andre glukosetransportører, som er vigtige for transport af glukose til de perifere væv, og det er > 1400 gange mere selektivt for SGLT2 end for SGLT1, den vigtigste transportør i tarmen, som er ansvarlig for glukoseabsorption.

#### Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmisk effekt, som sænker såvel basal som postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og giver derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin kan virke via tre mekanismer:

- ved reduktion af hepatisk glukoseproduktion ved hæmning af gluconeogenese og glycogenolyse;
- ved i beskedent omfang at forøge insulinfølsomheden, forbedre den perifere glukoseoptagelse og udnyttelse i musklerne;
- ved at forsinke den intestinale glukoseabsorption.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved at indvirke på glycogensyntase. Metformin forøger transportkapaciteten hos specifikke typer af membranglukosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

## Farmakodynamisk virkning

### Dapagliflozin

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

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

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

Farmakodynamikken for 5 mg dapagliflozin to gange dagligt og 10 mg dapagliflozin én gang dagligt blev sammenlignet hos raske forsøgspersoner. *Steady state*-hæmningen af renal glukosereabsorption og mængden af udskillelse af glukose i urinen i en periode på 24 timer var den samme for begge doseringsregimer.

### Metformin

Hos mennesker har metformin uafhængigt af dets virkning på glykæmi gunstige virkninger på lipid-metabolismen. Dette er påvist på terapeutiske doser i kontrollerede mellemlange og lange kliniske studier: Metformin reducerer niveauerne af totalt kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerider.

I kliniske studier var anvendelse af metformin forbundet med enten en stabil kropsvægt eller et beskedent vægttab.

## Klinisk virkning og sikkerhed

Både forbedring af glykæmisk kontrol og reduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er en integreret del af behandlingen af type 2-diabetes.

Samtidig administration af dapagliflozin og metformin er undersøgt hos forsøgspersoner med type 2-diabetes, der er utilstrækkeligt kontrolleret på diæt og træning alene og hos forsøgspersoner, der er utilstrækkeligt kontrolleret på metformin alene eller i kombination med en DPP-4-hæmmer (sitagliptin), sulfonylurinstof eller insulin. Behandling med dapagliflozin plus metformin i alle doser gav klinisk relevante og statistisk signifikante forbedringer i HbA1c og fastende plasmaglukose (FPG) sammenlignet med kontrolgruppen. Klinisk relevante glykæmiske virkninger blev opretholdt i langtidsstudier i op til 104 uger. HbA1c-reduktionen blev set på tværs af subgrupper, herunder køn, alder, race, sygdomsvarighed og *baseline* body mass index (BMI). Derudover blev der, ved uge 24, med dapagliflozin- og metforminkombinationsbehandling, observeret klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring i gennemsnitlig ændring fra *baseline* i legemsvægt sammenlignet med kontrol. Fald i legemsvægt blev opretholdt i langtidsstudier i op til 208 uger. Derudover blev det påvist, at behandling med dapagliflozin to gange dagligt, var effektivt og sikkert til forsøgspersoner med type 2-diabetes. Desuden blev to 12-ugers placebokontrollerede studier udført med patienter med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes og hypertension.

I DECLARE-studiet reducerede dapagliflozin som tillæg til standardbehandling kardiovaskulære og renale bivirkninger hos patienter med type 2-diabetes.



### Glykæmisk kontrol

#### Tillægskombinationsbehandling

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

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

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

<sup>a</sup>LOCF: Last observation carried forward

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

<sup>c</sup>Least squares mean justeret for *baseline*værdi

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

\*p-værdi < 0,0001

Dapagliflozin som tillægsbehandling enten med metformin alene, metformin i kombination med sitagliptin, sulfonylurinstof eller insulin (med eller uden yderligere oral glukosesænkende medicin, herunder metformin) resulterede i statistisk signifikant gennemsnitlig reduktion i HbA1c efter 24 uger sammenlignet med forsøgspersoner, der fik placebo (p < 0,0001; Tabel 4, 5 og 6). Dapagliflozin 5 mg to gange dagligt gav statistisk signifikant reduktion i HbA1c efter 16 uger sammenlignet med forsøgspersoner, der fik placebo (p < 0,0001; Tabel 4).

Reduktionen i HbA1c observeret i uge 24 var vedvarende i tillægskombinationsstudierne. I studiet med tillægsbehandling til metformin var reduktionen i HbA1c vedvarende til og med uge 102 (-0,78 % og 0,02 % justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo). I uge 48 for metformin plus sitagliptin var den justerede gennemsnitlige ændring fra *baseline* for dapagliflozin 10 mg og placebo hhv. -0,44 % og 0,15 %. I uge 104 var reduktionen i HbA1c ved insulin (med eller uden tillæg af oral glukosesænkende medicin, herunder metformin) -0,71 % og -0,06 % justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. I uge 48 og 104 forblev insulindosen stabil sammenlignet med *baseline* hos forsøgspersoner, der fik dapagliflozin 10 mg med en gennemsnitsdosis på 76 IE dagligt. I placebogruppen var stigningen på 10,5 IE dagligt og 18,3 IE dagligt fra *baseline* (gennemsnitsdosis på 84 og 92 IE dagligt) i henholdsvis uge 48 og 104. Andelen af forsøgspersoner, der stadig var med i studiet i uge 104 var 72,4 % i gruppen, der fik dapagliflozin 10 mg og 54,8 % i placebogruppen.

I en separat analyse af forsøgspersoner på insulin plus metformin blev der observeret lignende fald i HbA1c som dem, der blev set i den totale studiepopulation hos forsøgspersoner, der blev behandlet

med dapagliflozin med insulin plus metformin. I uge 24 var HbA1c-ændring fra *baseline* hos forsøgspersoner behandlet med dapagliflozin plus insulin med metformin -0.93 %.

**Tabel 4. Resultater af (LOCF<sup>a</sup>) placebokontrollerede studier op til 24 uger med dapagliflozin som tillægskombination med metformin eller metformin plus sitagliptin**

| N <sup>c</sup>  | Tillægskombination        |               |                            |                |   |               |
|---|---------------------------|---------------|----------------------------|----------------|---|---------------|
|   | Metformin <sup>1</sup>    |               | Metformin <sup>1, b</sup>  |                | Metformin <sup>1</sup> + sitagliptin <sup>2</sup> |               |
|   | Dapagliflozin<br>10 mg QD | Placebo<br>QD | Dapagliflozin<br>5 mg BID  | Placebo<br>BID | Dapagliflozin<br>10 mg QD                         | Placebo<br>QD |
| N <sup>c</sup>  | 135                       | 137           | 99                         | 101            | 113   | 113           |
| <b>HbA1c (%)</b>  |                           |               |                            |                |   |               |
| <i>Baseline</i><br>(gennemsnit)                                     | 7,92                      | 8,11          | 7,79                       | 7,94           | 7,80  | 7,87          |
| Ændring fra<br><i>baseline</i> <sup>d</sup>                         | -0,84                     | -0,30         | -0,65                      | -0,30          | -0,43   | -0,02         |
| Forskel fra<br>placebo <sup>d</sup><br>(95 % CI)                    | -0,54*<br>(-0,74, -0,34)  |               | -0,35*<br>(-0,52, -0,18)   |                | -0,40*<br>(-0,58, -0,23)                          |               |
| <b>Forsøgs-<br/>personer (%),<br/>der opnår:<br/>HbA1c &lt; 7 %</b> |                           |               |                            |                |   |               |
| Justeret for<br><i>baseline</i>                                     | 40,6**                    | 25,9          | 38,2**<br>(N=90)           | 21,4<br>(N=87) |   |               |
| <b>Legemsvægt<br/>(kg)</b>  |                           |               |                            |                |   |               |
| <i>Baseline</i><br>(gennemsnit)                                     | 86,28                     | 87,74         | 93,62                      | 88,82          | 93,95   | 94,17         |
| Ændring fra<br><i>baseline</i> <sup>d</sup>                         | -2,86                     | -0,89         | -2,74                      | -0,86          | -2,35   | -0,47         |
| Forskel fra<br>placebo <sup>d</sup><br>(95 % CI)                    | -1,97*<br>(-2,63, -1,31)  |               | -1,88***<br>(-2,52, -1,24) |                | -1,87*<br>(-2,61, -1,13)                          |               |

Forkortelser: QD: én gang dagligt; BID: to gange dagligt

<sup>1</sup>Metformin ≥ 1500 mg/dag

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

<sup>a</sup>LOCF: *Last observation carried forward* (før akut behandling af forsøgspersoner)

<sup>b</sup>Placebokontrolleret 16-ugers studie

<sup>c</sup>Alle randomiserede forsøgspersoner, som tog mindst én dosis dobbeltblind forsøgsmedicin i den dobbeltblinde periode for korttidsstudierne

<sup>d</sup>Least squares mean justeret for *baseline*værdi

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

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

\*\*\*Den procentvise ændring i legemsvægt blev analyseret som et sekundært nøgleendepunkt (p < 0,0001); absolut ændring i legemsvægt (i kg) blev analyseret med en nominal p-værdi (p < 0,0001).

**Tabel 5. Resultater fra et 24-ugers placebokontrolleret studie med dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin og et sulfonylurinstof**

|   | Tillægskombination       |   |
|---|--------------------------|---|
|   | Dapagliflozin<br>10 mg   | Sulfonylurinstof<br>+ metformin <sup>1</sup><br>Placebo |
| <b>N<sup>a</sup></b>                                      | 108                      | 108   |
| <b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>                              |                          |   |
| <i>Baseline</i> (gennemsnit)                              | 8,08                     | 8,24  |
| Ændring fra <i>baseline</i> <sup>c</sup>                  | -0,86                    | -0,17   |
| Forskel fra placebo <sup>c</sup><br>(95 % CI)             | -0,69*<br>(-0,89; -0,49) |   |
| <b>Forsøgspersoner (%), der opnår:<br/>HbA1c &lt; 7 %</b> |                          |   |
| Justeret for <i>baseline</i>                              | 31,8*                    | 11,1  |
| <b>Legemsvægt (kg)</b>                                    |                          |   |
| <i>Baseline</i> (gennemsnit)                              | 88,57                    | 90,07   |
| Ændring fra <i>baseline</i> <sup>c</sup>                  | -2,65                    | -0,58   |
| Forskel fra placebo <sup>c</sup><br>(95 % CI)             | -2,07*<br>(-2,79; -1,35) |   |

<sup>1</sup>Metformin (formuleringer med øjeblikkelig frigivelse eller depotvirkning)  $\geq$  1500 mg/dag plus maksimalt tolereret dosis, som skal være mindst halvdelen af den maksimale dosis, af et sulfonylurinstof i mindst 8 uger inden inklusion.

<sup>a</sup>Randomiserede og behandlede patienter med *baseline*værdi og mindst 1 effektmåling efter *baseline*.

<sup>b</sup>HbA1c analyseret ved hjælp af LRM (*Longitudinal repeated measures analysis*)

<sup>c</sup>Middelværdi fundet ved mindste kvadraters metode justeret for *baseline*værdi

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

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

| Parameter   | Dapagliflozin 10 mg<br>+ insulin<br>± orale glukosesænkende<br>lægemidler <sup>2</sup> | Placebo<br>+ insulin<br>± oral glukosesænkende<br>lægemidler <sup>2</sup> |
|---|--|---|
| N <sup>b</sup>  | 194  | 193   |
| <b>HbA1c (%)</b>  |  |   |
| Baseline (gennemsnitlig)  | 8,58   | 8,46  |
| Ændring fra baseline <sup>c</sup>   | -0,90  | -0,30   |
| Forskel fra placebo <sup>c</sup><br>(95 % CI)   | -0,60*<br>(-0,74, -0,45)   |   |
| <b>Legemsvægt (kg)</b>  |  |   |
| Baseline (gennemsnitlig)  | 94,63  | 94,21   |
| Ændring fra baseline <sup>c</sup>   | -1,67  | 0,02  |
| Forskel fra placebo <sup>c</sup><br>(95 % CI)   | -1,68*<br>(-2,19, -1,18)   |   |
| <b>Gennemsnitlig daglig insulindosis (IE)<sup>1</sup></b>                                   |  |   |
| Baseline (gennemsnitlig)  | 77,96  | 73,96   |
| Ændring fra baseline <sup>c</sup>   | -1,16  | 5,08  |
| Forskel fra placebo <sup>c</sup><br>(95 % CI)   | -6,23*<br>(-8,84, -3,63)   |   |
| Forsøgspersoner med<br>gennemsnitlig daglig reduktion af<br>insulindosis på mindst 10 % (%) | 19,7**   | 11,0  |

<sup>a</sup>LOCF: *Last observation carried forward* (før eller på datoen for den første optitrering af insulin, hvis nødvendigt)

<sup>b</sup>Alle randomiserede forsøgspersoner, som tog mindst én dosis af lægemidlet i den dobbeltblinde periode i korttidsstudierne

<sup>c</sup>Least squares mean justeret for baselineværdi og tilstedeværelse af oralt glukosesænkende lægemiddel

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

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

<sup>1</sup>Optitrering af insulinregimer (inklusive korttidsvirkende, mellemlangt virkende og basal insulin) var kun tilladt, hvis forsøgspersonerne opfyldte de foruddefinerede FPG-kriterier.

<sup>2</sup>Halvtreds procent af forsøgspersonerne tog insulin som monoterapi ved *baseline*; 50 % tog 1 eller 2 orale glukosesænkende lægemidler i tilgift til insulin: i denne sidste gruppe tog 80 % kun metformin, 12 % tog metformin plus sulfonylurinstofbehandling, og resten tog andre orale glukosesænkende lægemidler.

#### *I kombination med metformin hos lægemiddelnaive patienter*

I alt 1.236 lægemiddelnaive patienter og med utilstrækkeligt kontrolleret type 2 diabetes (HbA1c  $\geq 7,5$  % og  $\leq 12$  %) deltog i to aktiv-kontrollerede studier af 24 ugers varighed for at vurdere effekt og sikkerhed af dapagliflozin (5 mg eller 10 mg) i kombination med metformin hos lægemiddelnaive patienter sammenlignet med behandling med de individuelle lægemidler.

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

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

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

<sup>a</sup>LOCF: last observation carried forward (før behandling med rescue medicin).

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

<sup>c</sup>Mindste kvadraters metode justeret for baseline værdi.

\*p-værdi < 0,0001.

#### Kombinationsbehandling med depotformulering af exenatid

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

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

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

QD=én gang daglig, QW=én gang ugentlig, N=antal patienter, CI=konfidensinterval

<sup>a</sup>Justeret mindste kvadrat gennemsnit (LS gennemsnit) og behandlingsgruppedifference i ændringen fra basisværdierne i

---

uge 28 modelleres ved hjælp af MMRM-metoden (Mixed Model Repeated Measures) inklusive behandling, region, *baseline* HbA1c-stratum (<9,0 % eller ≥9,0 %), uge og behandling pr. uge interaktion som faste faktorer og *baseline*værdi som en kovariant.

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

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

Analysen udelukker målinger efter rescue-medicin og efter for tidlig seponering af studiemedicin.

#### Fastende plasmaglukose

Behandling med dapagliflozin som tillægsbehandling til enten metformin alene (dapagliflozin 10 mg QD eller dapagliflozin 5 mg BID) eller metformin plus sitagliptin, sulfonylurinstof eller insulin resulterede i statistisk signifikante reduktioner i FPG (-1,90 til -1,20 mmol/l [-34,2 til -21,7 mg/dl]) sammenlignet med placebo (-0,58 til 0,18 mmol/l [-10,4 til 3,3 mg/dl]) i uge 16 (5 mg BID) eller uge 24. Denne effekt blev observeret ved uge 1 af behandlingen og blev opretholdt i studierne op til og med uge 104.

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

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

#### Postprandial glukose

Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillægsbehandling til sitagliptin plus metformin resulterede i reduktioner i 2-timers postprandial glukose efter 24 uger, som blev opretholdt op til og med uge 48.

Kombinationsbehandling af dapagliflozin 10 mg og depotformulering af exenatid resulterede i signifikant større reduktion i 2 timers postprandial glukose i uge 28 sammenlignet med stofferne hver for sig.

#### Legemsvægt

Dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin alene eller metformin plus sitagliptin, sulfonylurinstof eller insulin (med eller uden yderligere oral glukosesænkende lægemidler, herunder metformin) resulterede i statistisk signifikant reduktion af legemsvægt op til 24 uger (p < 0,0001, tabel 4, 5 og 6). Disse virkninger blev opretholdt i længerevarende studier. Ved 48 uger var forskellen for dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin plus sitagliptin sammenlignet med placebo -2,07 kg. Ved 102 uger var forskellen for dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin sammenlignet med placebo eller som tillægsbehandling til insulin sammenlignet med placebo henholdsvis -2,14 og -2,88 kg.

I et aktivt kontrolleret non-inferioritetsstudie resulterede dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin i en statistisk signifikant vægtændring sammenlignet med glipizid på -4,65 kg efter 52 uger (p < 0,0001, tabel 3). Vægttabet var opretholdt efter 104 og 208 uger (hhv. -5,06 kg og -4,38 kg).

Kombinationen af dapagliflozin 10 mg og depotformulering af exenatid viste signifikant større vægtreduktion sammenlignet med stofferne hver for sig (tabel 8).

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

### Blodtryk

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

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

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

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

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

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

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

Effekten af dapagliflozin blev vurderet i et dedikeret studie med diabetespatienter med en eGFR  $\geq 45$  til  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> med utilstrækkelig glykæmisk kontrol ved normal behandling. Behandling med dapagliflozin resulterede i reduktioner i HbA1c og kropsvægt sammenlignet med placebo (tabel 9).

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

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

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

<sup>b</sup> Mindste kvadraters gennemsnit justeret for baselineværdi

<sup>c</sup> Afledt af mindste kvadraters gennemsnit justeret for baselineværdi

\*  $p < 0,001$

### Kardiovaskulære og renale hændelser

Dapagliflozins virkning på kardiovaskulære hændelser (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)) var et klinisk internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret

multicenterstudie, der blev udført for at bestemme virkningen af dapagliflozin på kardiovaskulære hændelsesammenlignet med placebo, når dapagliflozin blev tilføjet til den eksisterende baggrundsbehandling. Alle patienterne havde type 2-diabetes mellitus og enten mindst to yderligere kardiovaskulære risikofaktorer (alder  $\geq 55$  år hos mænd eller  $\geq 60$  år hos kvinder og en eller flere af dyslipidæmi, hypertension eller eksisterende tobaksbrug) eller konstateret kardiovaskulær sygdom.

Ud af 17.160 randomiserede patienter havde 6.974 (40,6 %) fået konstateret kardiovaskulær sygdom, og 10.186 (59,4 %) havde ikke fået konstateret kardiovaskulær sygdom. 8.582 patienter blev randomiseret til dapagliflozin 10 mg og 8.578 til placebo, og de blev fulgt i en median på 4,2 år.

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

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

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

De primære endepunkter var tid til første hændelse af sammensætningen kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller iskæmisk stroke (MACE) og tid til første hændelse af sammensætningen hospitalsindlæggelse for hjertesvigt eller kardiovaskulær død. De sekundære endepunkter var et renalt sammensat endepunkt og dødelighed uanset årsag.

#### *Svære kardiovaskulære hændelserr*

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

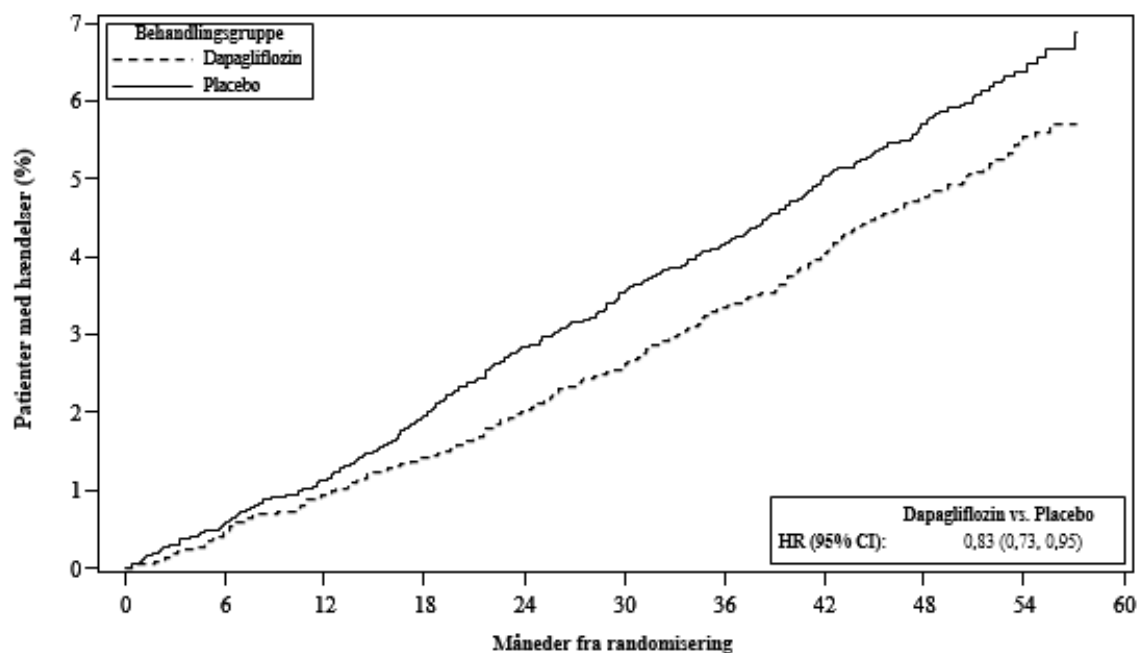
#### *Hjertesvigt eller kardiovaskulær død*

Dapagliflozin 10 mg demonstrerede overlegenhed i forhold til placebo i forebyggelse af sammensætningen af hospitalsindlæggelse for hjertesvigt eller kardiovaskulær død (figur 1). Forskellen i behandlingsvirkningen blev drevet af hospitalsindlæggelse for hjertesvigt uden forskel i kardiovaskulær død (figur 2).

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



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

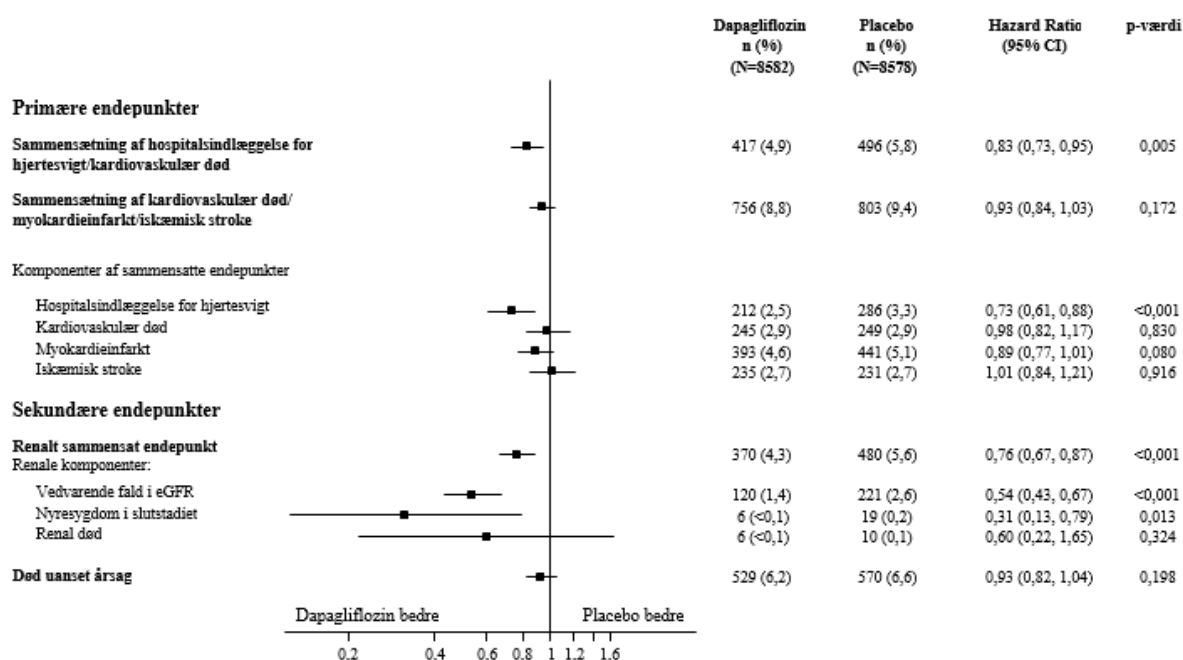


| Patienter i risiko |  |
|--------------------|--|
| Dapagliflozin:     | 8582    8517    8415    8322    8224    8110    7970    7497    5445    1626 |
| Placebo:           | 8578    8485    8387    8259    8127    8003    7880    7367    5362    1573 |

Patienter i risiko er antallet af patienter i risiko ved periodens begyndelse.  
HR=Hazard ratio CI=Konfidensinterval.

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

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



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

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

### Nefropati

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

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

I tillæg reducerede dapagliflozin den nye indtræden af vedvarende albuminuri (hazard ratio 0,79 [95% CI 0,72, 0,87]) og førte til større regression af makroalbuminuri (hazard ratio 1,82 [95% CI 1,51, 2,20]) sammenlignet med placebo.

### Metformin

Det prospektive randomiserede studie (UKPDS) har fastslået fordelene på langt sigt ved intensiv blodglukosekontrol ved type 2-diabetes. Analyse af resultaterne for overvægtige patienter behandlet med metformin når diæt alene ikke var tilstrækkeligt viste:

- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for enhver diabetesrelateret komplikation i metformingruppen (29,8 hændelser/1000 patientår) versus diæt alene (43,3 hændelser/1000 patientår),  $p=0,0023$ , og versus den kombinerede gruppe af sulfonylurinstoffer og insulin-monoterapigruppen (40,1 hændelser/1000 patientår),  $p=0,0034$ ;
- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetesrelateret mortalitet: metformin 7,5 hændelser/1000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1000 patientår,  $p=0,017$ ;
- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for samlet mortalitet: metformin 13,5 hændelser/1000 patientår *versus* diæt alene 20,6 hændelser/1000 patientår, ( $p=0,011$ ), og *versus* den kombinerede gruppe af sulfonylurinstoffer og insulin-monoterapigruppen 18,9 hændelser/1000 patientår ( $p=0,021$ );
- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin 11 hændelser/1000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1000 patientår, ( $p=0,01$ ).

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Ebymect i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af type 2-diabetes (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ebymect-kombinationstabletter anses for at være bioækvivalente til samtidig administration af tilsvarende doser af dapagliflozin og metforminhydrochlorid som individuelle tabletter.

Farmakokinetikken for 5 mg dapagliflozin to gange dagligt og 10 mg dapagliflozin én gang dagligt blev sammenlignet hos raske forsøgspersoner. Administration af 5 mg dapagliflozin to gange dagligt gav tilsvarende samlet eksponering ( $AUC_{ss}$ ) over en periode på 24 timer som 10 mg dapagliflozin administreret én gang dagligt. Som forventet resulterede dapagliflozin 5 mg administreret to gange dagligt sammenlignet med 10 mg dapagliflozin administreret én gang dagligt i lavere peakplasmakoncentrationer af dapagliflozin ( $C_{max}$ ) og højere troughplasmakoncentrationer af dapagliflozin ( $C_{min}$ ).

### Interaktion med fødevarer

Administration af dette lægemiddel til raske forsøgspersoner efter et måltid med højt fedtindhold sammenlignet med efter den fastende tilstand resulterede i den samme grad af eksponering for både

dapagliflozin og metformin. Måltidet medførte en forsinkelse på 1 til 2 timer i peakkoncentrationerne og et fald i den maksimale plasmakoncentration på 29 % af dapagliflozin og 17 % af metformin. Disse ændringer anses ikke for klinisk betydningsfulde.

### Pædiatrisk population

Farmakokinetikken i den pædiatriske population er ikke undersøgt.

De følgende redegørelser afspejler de farmakokinetiske egenskaber for de enkelte aktive indholdsstoffer i dette lægemiddel.

### Dapagliflozin

#### Absorption

Dapagliflozin blev hurtigt og godt absorberet efter oral administration. De maksimale plasma-koncentrationer af dapagliflozin ( $C_{max}$ ) blev som regel opnået inden for 2 timer efter administration i fastende tilstand. De geometriske gennemsnitlige *steady state*  $C_{max}$ - og  $AUC_{\tau}$ -værdier for dapagliflozin efter én daglig 10 mg dosis dapagliflozin var henholdsvis 158 ng/ml og 628 ng/ml. Den absolutte orale biotilgængelighed af dapagliflozin efter indgivelse af en dosis på 10 mg er 78 %.

#### Fordeling

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

#### Biotransformation

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

#### Elimination

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

#### Linearitet/non-linearitet

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

#### Særlige populationer

##### Nedsat nyrefunktion

Ved *steady state* (20 mg dapagliflozin én gang dagligt i 7 dage) havde forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (i henhold til iohexol-plasmaclearance) en gennemsnitlig systemisk eksposering for dapagliflozin, der var henholdsvis 32 %, 60 % og 87 % højere end dem hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og normal nyrefunktion. *Steady state*-udskillelsen af glukose i urinen over 24 timer var stærkt afhængig af nyrefunktionen, og der blev udskilt 85, 52, 18 og 11 g glukose/dag af forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og normal nyrefunktion eller henholdsvis let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Indvirkningen af hæmodialyse på eksposering for dapagliflozin er ukendt.

### *Nedsat leverfunktion*

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

### *Ældre ( $\geq 65$ år)*

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

### *Køn*

Den gennemsnitlige dapagliflozin  $AUC_{ss}$  hos kvinder blev vurderet til at være ca. 22 % højere end hos mænd.

### *Race*

Der var ingen klinisk relevant forskel i systemiske eksponering mellem hvid, sort eller asiatisk race.

### *Legemsvægt*

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

### *Pædiatrisk population*

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

## Metformin

### Absorption

Efter en oral dosis af metformin nås  $t_{max}$  på 2,5 t. Absolut biotilgængelighed af en 500 mg eller 850 mg metformintablet er ca. 50-60 % hos raske forsøgspersoner. Efter en oral dosis var den ikke-absorberede fraktion, der blev genfundet i fæces, 20-30 %.

Efter oral administration er metforminabsorptionen mættet og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for metforminabsorption er ikke-lineær. Med de almindelige metformindoser og doseringsmåder nås *steady state*-plasmakoncentrationer inden for 24-48 timer, og de er i reglen mindre end 1  $\mu\text{g/ml}$ . I kontrollerede kliniske studier oversteg de maksimale metformin-plasmaniveauer ( $C_{max}$ ) ikke 5  $\mu\text{g/ml}$ , selv ved maksimumdoser.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig til erythrocytter. Den maksimale koncentration i blod er lavere end den maksimale koncentration i plasma og opnås på omtrent samme tid. Sandsynligvis repræsenterer de røde blodlegemer et sekundært fordelingskompartiment. Middel- $V_d$  varierede fra 63-276 l.

### Biotransformation

Metformin udskilles uomdannet i urinen. Der er ikke identificeret metabolitter hos mennesker.

### Elimination

Renal clearance af metformin er  $> 400$  ml/min, hvilket viser, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid ca. 6,5 timer.

### Særlige populationer

#### Nyreinsufficiens

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (baseret på målt kreatininclearance) er plasma- og blodhalveringstiden for metformin forlænget, og nyreclearance er nedsat i forhold til faldet i kreatininclearance, hvilket fører til øgede plasmaniveauer af metformin.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### Samtidig administration af dapagliflozin og metformin

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser.

De følgende redegørelser afspejler de non-kliniske sikkerhedsdata for de individuelle aktive stoffer i Ebymect.

#### Dapagliflozin

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt fertilitet. Dapagliflozin inducerede hverken tumorer hos mus eller rotter ved nogen af de doser, der blev evalueret i toårige karcinogenicitetsstudier.

#### Reproduktions- og udviklingstoksicitet

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

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

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

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

## Metformin

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne

Hydroxypropylcellulose (E463)  
Mikrokrystallinsk cellulose (E460(i))  
Magnesiumstearat (E470b)  
Natriumstivelsesglycolat type A

#### Filmovertræk

##### *Ebymect 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter*

Polyvinylalkohol (E1203)  
Macrogol (3350) (E1521)  
Talcum (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Gul jernoxid (E172)  
Rød jernoxid (E172)

##### *Ebymect 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter*

Polyvinylalkohol (E1203)  
Macrogol (3350) (E1521)  
Talcum (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Gul jernoxid (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PCTFE/Alu-blister.

#### Pakningsstørrelser

14, 28, 56 og 196 (2 pakninger a 98) filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede kalenderblister med 14 tabletter.  
60 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blister med 10 tabletter.

60 x 1 fillovertrukne tabletter i perforerede enkelt-dosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

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

### Ebymect 5 mg/850 mg fillovertrukne tabletter

EU/1/15/1051/001 5 mg/850 mg 14 tabletter  
EU/1/15/1051/002 5 mg/850 mg 28 tabletter  
EU/1/15/1051/003 5 mg/850 mg 56 tabletter  
EU/1/15/1051/004 5 mg/850 mg 60 tabletter  
EU/1/15/1051/005 5 mg/850 mg 60 x 1 tablet (enkelt-dosis)  
EU/1/15/1051/006 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tabletter

### Ebymect 5 mg/1000 mg fillovertrukne tabletter

EU/1/15/1051/007 5 mg/1000 mg 14 tabletter  
EU/1/15/1051/008 5 mg/1000 mg 28 tabletter  
EU/1/15/1051/009 5 mg/1000 mg 56 tabletter  
EU/1/15/1051/010 5 mg/1000 mg 60 tabletter  
EU/1/15/1051/011 5 mg/1000 mg 60 x 1 tablet (enkelt-dosis)  
EU/1/15/1051/012 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tabletter

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. november 2015

Dato for seneste fornyelse: 25. august 2020

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

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



## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

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

Lægemidlet er receptpligtigt.

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

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

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

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

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

## **A. ETIKETERING**

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

Ebymect 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

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

Hver tablet indeholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
60xl filmovertrukne tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1051/001 5 mg/850 mg 14 tabletter  
EU/1/15/1051/002 5 mg/850 mg 28 tabletter  
EU/1/15/1051/003 5 mg/850 mg 56 tabletter  
EU/1/15/1051/004 5 mg/850 mg 60 tabletter  
EU/1/15/1051/005 5 mg/850 mg 60 x 1 tablet (enkeltdosis)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ebymect 5 mg/850 mg

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

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

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

PC  
SN  
NN

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

Ebymect 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

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

Hver tablet indeholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmovertrukket tablet

196 (2 pakninger a 98) filmovertrukne tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1051/006 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ebymect 5 mg/850 mg

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

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

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

PC  
SN  
NN

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

**INDRE ÆSKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ebymect 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

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

Hver tablet indeholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

filmovertrukket tablet

98 filmovertrukne tabletter. Må ikke sælges separat.

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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



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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1051/006 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

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

ebymect 5 mg/850 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ENKELTDOSISBLISTERE (PERFOREREDE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ebymect 5 mg/850 mg tabletter  
dapagliflozin/metformin HCl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERE (IKKE PERFOREREDE) – blister med 10 tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ebymect 5 mg/850 mg tabletter  
dapagliflozin/metformin HCl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

{Sol-/månesymbol}

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**KALENDERBLISTERE (IKKE PERFOREREDE) – blister med 14 tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ebymect 5 mg/850 mg tabletter  
dapagliflozin/metformin HCl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Man. Tirs. Ons. Tors. Fre. Lør. Søn.  
{Sol-/månesymbol}

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

Ebymect 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

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

Hver tablet indeholder dapagliflozinpropandiolumonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
60x1 filmovertrukne tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1051/007 5 mg/1000 mg 14 tabletter  
EU/1/15/1051/008 5 mg/1000 mg 28 tabletter  
EU/1/15/1051/009 5 mg/1000 mg 56 tabletter  
EU/1/15/1051/010 5 mg/1000 mg 60 tabletter  
EU/1/15/1051/011 5 mg/1000 mg 60 x 1 tablet (enkeltdosis)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ebymect 5 mg/1000 mg

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

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

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

PC  
SN  
NN

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

**YDRE ÆSKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ebymect 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

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

Hver tablet indeholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

filmovertrukket tablet

196 (2 pakninger a 98) filmovertrukne tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1051/012 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

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

ebymect 5 mg/1000 mg

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

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

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

PC  
SN  
NN



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

**INDRE ÆSKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ebymect 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

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

Hver tablet indeholder dapagliflozinpropandiolumonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

filmovertrukket tablet

98 filmovertrukne tabletter. Må ikke sælges separat.

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1051/012 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ebymect 5 mg/1000 mg

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

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

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ENKELTDOSISBLISTERE (PERFOREREDE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ebymect 5 mg/1000 mg tabletter  
dapagliflozin/metformin HCl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERE (IKKE PERFOREREDE) – blister med 10 tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ebymect 5 mg/1000 mg tabletter  
dapagliflozin/metformin HCl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

{Sol-/månesymbol}

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**KALENDERBLISTERE (IKKE PERFOREREDE) – blister med 14 tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ebymect 5 mg/1000 mg tabletter  
dapagliflozin/metformin HCl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Man. Tirs. Ons. Tors. Fre. Lør. Søn.  
{Sol-/månesymbol}

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Ebymect 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter Ebymect 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter dapagliflozin/metforminhydrochlorid

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

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

#### 1. Virkning og anvendelse

Ebysect indeholder to forskellige aktive stoffer, der hedder dapagliflozin og metformin. Begge tilhører en gruppe medicin, der kaldes orale antidiabetika. Begge stoffer er medicin mod diabetes, der indtages gennem munden.

Ebysect anvendes til en type diabetes, der hedder "type 2-diabetes" hos voksne patienter (18 år og derover). Hvis du har type 2-diabetes producerer din bugspytkirtel ikke nok insulin, eller din krop er ikke i stand til at udnytte det insulin, den producerer, godt nok. Dette medfører højt indhold af sukker (glukose) i dit blod.

- Dapagliflozin virker ved at fjerne det overskydende sukker fra din krop via urinen og nedsætter mængden af sukker i dit blod. Det kan også hjælpe med at forebygge hjertesygdom.
- Metformin virker hovedsageligt ved at hæmme produktionen af glukose i leveren.

Til behandling af type 2-diabetes:

- Denne medicin tages i kombination med diæt og motion.
- Dette lægemiddel anvendes, hvis din diabetes ikke kan kontrolleres med andre lægemidler til behandling af diabetes.
- Lægen kan bede dig om at tage dette lægemiddel alene eller sammen med anden medicin til behandling af diabetes. Det kan være et andet lægemiddel indtaget gennem munden, og/eller medicin indgivet ved injektion.
- Hvis du allerede tager både dapagliflozin og metformin som særskilte tabletter kan lægen bede dig om at skifte til dette lægemiddel. For at undgå en overdosis, skal du stoppe med at tage dapagliflozin- og metformintabletter, hvis du tager Ebysect.

Det er vigtigt, at du fortsætter med at følge de råd om kost og motion, som din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet har givet dig.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ebymect

### Tag ikke Ebymect

- hvis du er allergisk over for dapagliflozin, metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du for nylig har haft diabetisk koma.
- hvis du har dårligt kontrolleret diabetes, der eksempelvis er ledsaget af alvorlig hyperglykæmi (højt blodsukker), kvalme, opkastning, diarré, hurtigt vægttab, laktatacidose (se ”Risiko for laktatacidose” nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand, hvor såkaldte ketonstoffer ophobes i blodet, hvilket kan føre til diabetisk prækoma. Symptomerne omfatter mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning og søvnighed, og din ånde kan få en usædvanlig frugtagtig lugt.
- hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion.
- hvis du har tilstande, der kan forværre din nyrefunktion, som for eksempel
  - tab af meget væske fra kroppen (dehydrering), f.eks. på grund af langvarig eller alvorlig diarre, eller hvis du har kastet op flere gange i træk
  - alvorlig infektion
  - alvorlige problemer med kredsløbet (kredsløbschok)
- hvis du har en sygdom, der kan forårsage problemer med at få blod ud til dine organer, for eksempel hvis du har
  - hjertesvigt
  - vejrtrækningsbesvær på grund af akut hjerte- eller lungesygdom
  - for nylig har haft et hjerteanfald
  - alvorlige problemer med kredsløbet (kredsløbschok)
- hvis du har problemer med din lever.
- hvis du indtager større mængder alkohol, enten hver dag eller kun ind imellem (se afsnittet ”Brug af Ebymect sammen med alkohol”).

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af ovennævnte gælder for dig.

### Advarsler og forsigtighedsregler

#### **Risiko for laktatacidose**

Ebymect kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, som kaldes laktatacidose, især hvis dine nyrer ikke fungerer korrekt. Risikoen for at udvikle laktatacidose er også forhøjet ved dårligt kontrolleret diabetes, alvorlige infektioner, længerevarende faste eller alkoholindtagelse, dehydrering (væskemangel) (se yderligere oplysninger nedenfor), leverproblemer og enhver tilstand med nedsat iltforsyning til en legemsdel (såsom akut alvorlig hjertesygdom).

Kontakt lægen for at få yderligere vejledning, hvis noget af ovennævnte gælder for dig.

**Stop med at tage Ebymect i en kort periode, hvis du har en tilstand, som kan være forbundet med dehydrering** (betydeligt tab af kropsvæsker), såsom alvorlig opkastning, diarré, feber, udsættelse for varme eller indtagelse af mindre væske end normalt. Kontakt lægen for at få yderligere rådgivning.

**Stop med at tage Ebymect og kontakt omgående læge eller nærmeste hospital, hvis du får et eller flere af nedenstående symptomer på laktatacidose**, da denne tilstand kan føre til koma.

Symptomerne på laktatacidose omfatter:

- opkastning
- mavesmerter
- muskelkramper
- almen utilpashed med udpræget træthed
- vejrtrækningsbesvær
- nedsat kropstemperatur og langsommere puls

Laktatacidose er en alvorlig tilstand, der skal behandles på et hospital.



## **Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Ebymect og under behandling:**

- hvis du oplever hurtigt vægttab, kvalme, opkastning, mavesmerter, udtalt tørst, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, usædvanlig søvnighed eller træthed, din ånde lugter sødligt, en sød eller metallisk smag i munden eller en forandret lugt af din urin eller sved skal du straks kontakte læge eller skadestue. Disse symptomer kan være tegn på ”diabetisk ketoacidose” – en sjælden, men alvorlig, til tider livstruende komplikation, du kan få ved diabetes på grund af forhøjet niveau af ”ketonstoffer” i urinen eller blodet, som kan ses i laboratorieanalyser. Risikoen for at udvikle diabetisk ketoacidose kan være forøget ved længerevarende faste, overdreven alkoholindtagelse, dehydrering, pludselig nedsættelse af insulinindosis eller øget behov for insulin på grund af større operationer eller alvorlig sygdom.
- hvis du har ”type 1-diabetes”, producerer kroppen ikke noget insulin. Ebymect må ikke bruges til behandling af denne sygdom.
- hvis du har meget høje niveauer af glukose (sukker) i blodet, som kan gøre dig dehydreret (få dig til at tabe for meget kropsvæske). Mulige tegn på dehydrering er anført i punkt 4. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis du får et af disse symptomer.
- hvis du tager medicin, der skal sænke dit blodtryk (antihypertensiva) og har en sygehistorie med for lavt blodtryk (hypotension). Herom yderligere oplysninger under ”Brug af anden medicin sammen med Ebymect”.
- hvis du ofte får urinvejsinfektioner. Denne medicin kan give dig urinvejsinfektioner, og lægen vil måske overvåge dig mere intenst. Lægen kan overveje kortvarigt at ændre din behandling, hvis du udvikler en alvorlig infektion.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), så tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du begynder at tage dette lægemiddel.

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

### **Operationer**

Hvis du skal have foretaget en større operation, skal du stoppe med at tage Ebymect før indgrebet og i nogen tid herefter. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Ebymect, og hvornår du kan genoptage den igen.

### **Nyrefunktionen**

Dine nyrer skal kontrolleres, før du begynder at tage Ebymect. Under behandlingen med dette lægemiddel vil lægen kontrollere din nyrefunktion en gang om året eller hyppigere, hvis du er ældre og/eller hvis din nyrefunktion bliver dårligere.

### **Fodpleje**

Det er vigtigt, at du får kontrolleret dine fødder regelmæssigt og overholder en hvilken som helst rådgivning om fodpleje, som du får af sundhedspersonalet.

### **Glukose i urinen**

På grund af dette lægemiddels virkemåde vil urinprøver vise, at du har sukker (glukose) i urinen, mens du tager denne medicin.

### **Ældre (65 år og derover)**

Hvis du er ældre, kan der være forhøjet risiko for, at din nyrefunktion er mindre god samt at du bliver behandlet med andre lægemidler (se også "Nyrefunktionen" ovenfor og "Brug af anden medicin sammen med Ebymect" nedenfor).

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel frarådes til børn og unge under 18 år, da det ikke er blevet undersøgt hos disse patienter.

### **Brug af anden medicin sammen med Ebymect**

Hvis du skal have sprøjtet et kontrastmiddel, som indeholder jod, ind i dit blod, for eksempel i forbindelse med en røntgenundersøgelse eller scanning, skal du stoppe med at tage Ebymect forud for eller på tidspunktet for injektionen. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Ebymect, og hvornår du kan genoptage den igen.

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Du skal eventuelt have kontrollere dit blodsukker eller din nyrefunktion hyppigere, eller lægen kan ændre din dosis af Ebymect. Det er især vigtigt, at du nævner følgende:

- hvis du tager vanddrivende medicin (diuretika).
- hvis du tager anden medicin, som sænker sukkerindholdet i blodet, såsom insulin eller et "sulfonylurinstof". Din læge kan ønske at nedsætte dosen af disse andre lægemidler for at undgå, at du får et for lavt blodsukkerniveau (hypoglykæmi).
- hvis du tager cimetidin, der er en medicin mod maveproblemer.
- hvis du tager bronchodilatorer (beta-2 agonister), der bruges til behandling af astma.
- hvis du bruger kortikosteroider til behandling af betændelseslignende reaktioner i forbindelse med sygdomme som astma og leddegigt, som gives gennem munden, som en insprøjtning eller som inhalation.
- hvis du tager lægemidler mod smerter og betændelseslignende tilstande (NSAID'er og COX-2-hæmmere, såsom ibuprofen og celecoxib).
- hvis du tager visse lægemidler, der nedsætter blodtrykket (ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister).

### **Brug af Ebymect sammen med alkohol**

Du skal undgå at indtage store mængder alkohol, mens du er i behandling med Ebymect, da det kan øge risikoen for laktatacidose (se afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler").

### **Graviditet og amning**

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

Tal med din læge, før du tager dette lægemiddel, hvis du ammer eller ønsker at amme. Du bør ikke tage dette lægemiddel, hvis du ammer. Metformin passerer over i modermælk i små mængder. Det vides ikke, om dapagliflozin går over i modermælken.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i mindre grad arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken. Hvis du tager det sammen med andre lægemidler, der nedsætter mængden af sukker i dit blod, f.eks. insulin eller et "sulfonylurinstof", kan dit blodsukker blive for lavt (hypoglykæmi), hvilket kan give symptomer såsom svaghed, svimmelhed, øget svedudbrud, hurtig hjerterytme, synspåvirkning eller koncentrationsbesvær og kan påvirke din evne til at færdes i trafikken eller betjene maskiner. Lad være med at køre i trafikken eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du begynder at få disse symptomer.

### **Ebymect indeholder natrium**

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

### **3. Sådan skal du tage Ebymect**

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

#### **Så meget skal du tage**

- Den mængde af dette lægemiddel, som du skal tage, afhænger af din tilstand og de doser, du på nuværende tidspunkt tager af metformin og/eller separate tabletter af dapagliflozin og metformin. Din læge vil fortælle dig præcis hvilken styrke af dette lægemiddel, du skal tage.
- Den anbefalede dosis er 1 tablet to gange dagligt.

#### **Sådan indtager du medicinen**

- Synk tabletten hel med et halvt glas vand.
- Tag din tablet sammen med mad. Dette skal du gøre for at nedsætte risikoen for bivirkninger i maven.
- Tag din tablet to gange dagligt, én gang om morgenen (morgenmad) og én gang om aftenen (aftensmad).

Din læge kan ordinere dette lægemiddel sammen med et eller flere andre lægemidler for at sænke sukkerindholdet i blodet. Det kan være lægemidler, som indtages via munden, eller indgivet ved injektion, såsom insulin eller en GLP-1-receptoragonist. Husk at tage disse andre lægemidler, som din læge har fortalt dig. Det vil hjælpe med at opnå de bedste resultater for dit helbred.

#### **Diæt og motion**

For at kontrollere din diabetes skal du stadig følge kostrådene og motionere, også selvom du tager denne medicin. Derfor er det vigtigt, at du fortsætter med at følge de råd om kost og motion, som din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet har givet dig. Især hvis du følger en diabetesdiæt med vægtkontrol, skal du fortsat følge denne, mens du tager dette lægemiddel.

#### **Hvis du har taget for meget Ebymect**

Hvis du har taget flere Ebymect-tabletter end du skulle, kan du få laktacidose. Symptomerne på laktacidose omfatter kvalme eller opkastning, mavesmerter, muskelkramper, udtalt træthed eller vejrtrækningsbesvær. Hvis det sker for dig, kan du have behov for akut medicinsk behandling, da laktacidose kan medføre koma. Du skal omgående stoppe med at tage dette lægemiddel og straks kontakte en læge eller nærmeste hospital (se punkt 2). Tag lægemiddelpakningen med dig.

#### **Hvis du har glemt at tage Ebymect**

Hvis du glemmer en dosis, så tag den så snart du kommer i tanker om det. Hvis du først kommer i tanker om det, når det er tid til din næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage næste dosis som planlagt. Du må ikke tage en dobbeltdosis af dette lægemiddel som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at tage Ebymect**

Hold ikke op med at tage dette lægemiddel uden først at tale med din læge. Dit blodsukker kan stige, hvis du ikke tager din medicin.

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

### **4. Bivirkninger**

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

**Stop med at tage Ebymect og opsøg straks en læge, hvis du får nogen af følgende alvorlige eller potentielt alvorlige bivirkninger:**

- **Laktatacidose**, ses meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer). Ebymect kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, der kaldes laktatacidose (se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Hvis dette sker for dig, skal du **omgående stoppe med at tage Ebymect og kontakte læge eller nærmeste hospital**, da laktatacidose kan føre til koma.

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

- **Diabetisk ketoacidose**, ses sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer) Nedenstående symptomer er tegnene på diabetisk ketoacidose (se også punkt 2 Advarsler og forsigtighedsregler):
  - forhøjet niveau af ”ketonstoffer” i urinen eller blodet
  - hurtigt væggtab
  - kvalme eller opkastning
  - mavesmerter
  - udtalt tørst
  - hurtig og dyb vejrtrækning
  - forvirring
  - usædvanlig søvnighed eller træthed
  - dine ånde lugter sødligt, en sød eller metallisk smag i munden eller en forandret lugt af din urin eller sved.

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

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

**Stop med at tage Ebymect, og opsøg hurtigst muligt en læge, hvis du får nogen af følgende alvorlige eller potentielt alvorlige bivirkninger:**

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

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

**Kontakt straks din læge, hvis du får nogen af følgende bivirkninger:**

- **Lavt blodsukker (hypoglykæmi)** – en meget almindelig bivirkning (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer) - når denne medicin tages sammen med et sulfonylurinstof eller anden medicin, der sænker mængden af sukker i dit blod, som f.eks. insulin.

Følgende er tegn på lavt blodsukker:

- rysten, svedtendens, stærk angstfølelse, hurtig hjerterytme (puls)
- sultfornemmelse, hovedpine, synsforstyrrelser
- humørsvingninger eller forvirring.

Din læge vil fortælle dig, hvordan du skal behandle for lavt blodsukker, og hvad du skal gøre, hvis du får nogen af ovenstående tegn. Hvis du har symptomer på lavt blodsukker, skal du spise nogle glukosetabletter, et mellemmåltid med højt sukkerindhold eller drikke noget frugtjuice. Mål dit blodsukker om muligt og hvil dig.

**Andre bivirkninger omfatter:**

**Meget almindelig**

- kvalme, opkastning
- diarré eller mavepine

- appetitløshed

### **Almindelig**

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

### **Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

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

### **Meget sjælden**

- nedsatte vitamin B12-niveauer i blodet
- abnormiteter i leverfunktionstests, leverbetændelse (hepatitis)
- rødme af huden (erytem), kløe eller kløende udslæt (nældefeber)

### **Indberetning af bivirkninger**

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

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren eller æsken efter 'EXP'. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Ebymect indeholder

- Aktive stoffer: dapagliflozin og metforminhydrochlorid (metformin HCl).  
Hver Ebymect 5 mg/850 mg filmovertrukket tablet (tablet) indeholder dapagliflozinpropandioldmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.  
Hver Ebymect 5 mg/1000 mg filmovertrukket tablet (tablet) indeholder dapagliflozinpropandioldmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - tabletkerne: hydroxypropylcellulose (E463), mikrokrystallinsk cellulose (E460(i)), magnesiumstearat (E470b), natriumstivelsesglycolat (type A).
  - filmovertræk: polyvinylalkohol (E1203), macrogol (3350) (E1521), talcum (E553b), titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172) (kun for Ebymect 5 mg/850 mg).

### Udseende og pakningsstørrelser

- Ebymect 5 mg/850 mg er 9,5 x 20 mm ovale, brune filmovertrukne tabletter. De har "5/850" på den ene side og "1067" på den anden side.
- Ebymect 5 mg/1000 mg er 10,5 x 21,5 mm ovale, gule filmovertrukne tabletter. De har "5/1000" på den ene side og "1069" på den anden side.

Ebymect 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter og Ebymect 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter er tilgængelige i PVC/PCTFE/Alu-blister. Pakningsstørrelserne er 14, 28, 56 og 196 (2 pakninger a 98) filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede kalenderblister med 14 tabletter, 60 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blistere med 10 tabletter og 60x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkelt dosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### Fremstiller

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

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

### 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

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

Esteve Pharmaceuticals, S.A.  
Tel: +34 93 446 60 00

Laboratorio Tau, 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 00704500

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**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**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel.: +351 22 986 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  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

### **Andre informationskilder**

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