

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Edistride 5 mg filmovertrukne tabletter  
Edistride 10 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Edistride 5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder dapagliflozinpropanediolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:*

Hver 5 mg tablet indeholder 25 mg vandfri lactose.

### Edistride 10 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder dapagliflozinpropanediolmonohydrat svarende til 10 mg dapagliflozin.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:*

Hver 10 mg tablet indeholder 50 mg vandfri lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

### Edistride 5 mg filmovertrukne tabletter

Gule, bikonvekse, runde, filmovertrukne tabletter, 0,7 cm i diameter, med "5" indgraveret på den ene side og "1427" indgraveret på den anden side.

### Edistride 10 mg filmovertrukne tabletter

Gule, bikonvekse, ca. 1,1 x 0,8 cm diagonalt ruderformede, filmovertrukne tabletter med "10" indgraveret på den ene side og "1428" indgraveret på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Edistride er indiceret til voksne personer på 18 år eller ældre med type 2-diabetes mellitus for at forbedre den glykæmiske kontrol, som:

#### Monoterapi

Når diæt og motion alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol hos patienter, hvor anvendelse af metformin ikke anses for velegnet på grund af intolerance.

#### Tillægsbehandling (kombinationsbehandling)

I kombination med andre glucosesænkende lægemidler inklusive insulin, når disse sammen med diæt og motion ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 vedrørende tilgængelige data om forskellige kombinationer).

## 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

### Dosering

#### Monoterapi og tillægsbehandling

Den anbefalede dosis er 10 mg dapagliflozin én gang dagligt som monoterapi eller som tillægsbehandling i kombination med andre glucosesænkende midler inklusive insulin. Når dapagliflozin anvendes i kombination med insulin eller et  $\beta$ -cellestimulerende middel såsom et sulfonylurinstof, kan det overvejes at give en lavere dosis af insulinet eller det  $\beta$ -cellestimulerende middel for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.5 og 4.8).

### Særlige patientgrupper

#### Nedsat nyrefunktion

Den kliniske effekt af dapagliflozin afhænger af nyrefunktionen, og effekten er reduceret hos patienter, som har moderat nedsat nyrefunktion, og udebliver sandsynligvis hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Edistride bør ikke anvendes til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (patienter med kreatininclearance [CrCl] < 60 ml/min eller estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med lettere nedsat nyrefunktion.

#### Nedsat leverfunktion

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

#### Ældre ( $\geq 65$ år)

Generelt foreligger der ingen anbefalinger om dosisjusteringer baseret på alder. Patientens nyrefunktion og risiko for volumendepletering bør tages i betragtning (se pkt. 4.4 og 5.2). Da der kun er begrænset erfaring fra behandling af patienter over 75 år, bør behandling med dapagliflozin ikke indledes hos denne aldersgruppe.

#### Pædiatrisk population

Sikkerhed og effekt af dapagliflozin til børn i alderen 0 til < 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Edistride kan tages oralt én gang dagligt på et hvilket som helst tidspunkt af dagen med eller uden mad. Tabletterne skal sluges hele.

## 4.3 Kontraindikationer

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

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

### Generelt

Edistride må ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes mellitus eller til behandling af diabetisk ketoacidose.

### Anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion

Den kliniske effekt af dapagliflozin afhænger af nyrefunktionen, og effekten er reduceret hos patienter, som har moderat nedsat nyrefunktion, og udebliver sandsynligvis hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Hos forsøgspersoner med moderat nedsat nyrefunktion (patienter CrCl < 60 ml/min eller eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), oplevede en større andel af forsøgspersoner behandlet med dapagliflozin bivirkninger i form af en stigning i kreatinin, fosfat, parathyroideahormon (PTH) og hypotension sammenlignet med placebo. Edistride bør ikke anvendes til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (patienter med CrCl < 60 ml/min eller

eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Edistride er ikke blevet undersøgt ved svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min eller eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller ved terminal nyresygdom (ESRD).

Det anbefales at monitorere nyrefunktionen som følger:

- Før start på behandling med dapagliflozin og mindst én gang om året derefter (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2)
- Før start på behandling med samtidige lægemidler, der kan nedsætte nyrefunktionen, og periodisk derefter
- Ved udvikling af moderat nedsat nyrefunktion mindst 2-4 gange om året. Hvis nyrefunktionen aftager til CrCl < 60 ml/min eller eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bør behandlingen med dapagliflozin seponeres.

#### Anvendelse til patienter med nedsat leverfunktion

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

#### Anvendelse til patienter med risiko for volumendepletering, hypotension og/eller forstyrrelser i elektrolytbalancen

Dapagliflozins virkningsmekanisme øger diuresen, hvilket er forbundet med et moderat blodtryksfald (se pkt. 5.1), som kan være mere udtalt hos patienter med meget høje koncentrationer af glucose i blodet.

Dapagliflozin bør ikke anvendes til patienter, der får loop-diuretika (se pkt. 4.5), eller som er volumendepleterede, f.eks. på grund af akut sygdom (såsom mave-tarm-sygdom).

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

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

#### Diabetisk ketoacidose

I kliniske studier og efter markedsføring er der rapporteret sjældne tilfælde af diabetisk ketoacidose (DKA), herunder livstruende tilfælde, hos patienter, som blev behandlet med SGLT2-hæmmere, herunder dapagliflozin. I et antal tilfælde fremstod tilstanden atypisk, idet der kun var moderat forhøjet blodglucose, 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 blodglucoseniveau.

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. I begge tilfælde kan behandlingen med dapagliflozin genoptages, når 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-diabetespatienter 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.

Dapagliflozins sikkerhed og virkning hos patienter med type 1-diabetes er ikke klarlagt, og dapagliflozin bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes. Begrænsede data fra kliniske studier tyder på, at DKA optræder med hyppigheden "almindelig", når patienter med type 1-diabetes behandles med SGLT2-hæmmere.

#### Urinvejsinfektioner

Der blev rapporteret om hyppigere urinvejsinfektioner ved dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo i en puljet analyse på op til 24 uger (se pkt. 4.8). Pyelonefritis var ikke almindelig og forekom med samme hyppighed som i kontrolgruppen. Udskillelse af glucose i urinen kan være forbundet med en øget risiko for urinvejsinfektioner; derfor bør en midlertidig afbrydelse af behandlingen med dapagliflozin overvejes ved behandling af pyelonefritis eller urosepsis.

#### Ældre ( $\geq 65$ år)

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

Hos forsøgspersoner på  $\geq 65$  år havde en større andel af forsøgspersoner behandlet med dapagliflozin bivirkninger relateret til nedsat nyrefunktion eller nyresvigt sammenlignet med placebo. Den mest almindeligt rapporterede bivirkning relateret til nyrefunktionen var stigning i serumkreatinin, hvor de fleste tilfælde var forbigående og reversible (se pkt. 4.8).

Ældre patienter kan have en øget risiko for volumendepletering og en større sandsynlighed for at være i behandling med diuretika. Hos forsøgspersoner  $\geq 65$  år fik en større andel af de forsøgspersoner, der fik dapagliflozin, bivirkninger relateret til volumendepletering (se pkt. 4.8).

Der er begrænsede erfaringer med behandling af patienter over 75 år. Der bør ikke indledes behandling med dapagliflozin hos denne population (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Hjertesvigt

Erfaringer i NYHA-klasse I-II er begrænsede, og der er ingen erfaringer fra kliniske studier med dapagliflozin i NYHA-klasse III-IV.

#### Patienter i behandling med pioglitazon

Selv om det er usandsynligt, at der er en årsagssammenhæng mellem dapagliflozin og blærekræft (se pkt. 4.8 og 5.3), bør dapagliflozin af forsigtighedsmæssige hensyn ikke anvendes til patienter, der er i samtidig behandling med pioglitazon. De foreliggende epidemiologiske data for pioglitazon tyder på en mindre stigning i risikoen for blærekræft hos patienter med diabetes, der får pioglitazon.

#### Forhøjet hæmatokrit

Der er blevet observeret forhøjet hæmatokrit relateret til behandlingen med dapagliflozin (se pkt. 4.8), og der bør derfor udvises forsigtighed hos patienter, hvor hæmatokrit allerede er forhøjet.

#### 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.

#### Ikke undersøgte kombinationer

Dapagliflozin er ikke undersøgt i kombination med glucagon-lignende peptid 1 (GLP-1)-analoger.

#### Laboratorieanalyser af urinprøver

På grund af lægemidlets virkningsmekanisme vil patienter, der tager Edistride, få et positivt analyseresultat for glucose i urinen.

#### Lactose

Tabletterne indeholder vandfri lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

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

#### Farmakodynamisk interaktion

##### Diuretika

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

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

Insulin og  $\beta$ -cellestimulerende midler såsom sulfonylurinstoffer kan medføre hypoglykæmi. Det kan derfor være nødvendigt at give en lavere dosis af insulinet eller det  $\beta$ -cellestimulerende middel for at reducere risikoen for hypoglykæmi ved anvendelse i kombination med dapagliflozin (se pkt. 4.2 og 4.8).

#### Farmakokinetisk interaktion

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

I *in vitro*-studier medførte dapagliflozin hverken hæmning af CYP 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 eller induktion af CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Dapagliflozin forventes således ikke at ændre den metaboliske clearance af samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer.

#### Virkning af andre lægemidler på dapagliflozin

Interaktionsstudier udført på raske forsøgspersoner hovedsageligt med enkeltdosisdesign tyder på, at farmakokinetikken af dapagliflozin ikke ændres af metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, 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 glucoseudskillelsen 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 glucoseudskillelsen 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 metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydrochlorthiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (et P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, et CYP2C9-substrat) eller de antikoagulerende virkninger af warfarin, målt ud fra INR-værdi. En

kombination af en enkeltdosis dapagliflozin 20 mg og simvastatin (et CYP3A4-substrat) resulterede i en 19 % stigning i AUC for simvastatin og en 31 % stigning i AUC for simvastatinsyre. De højere simvastatin- og simvastatinsyre-eksponeringer betragtes ikke som klinisk relevante.

#### Andre interaktioner

Virkningerne af rygning, diæt, naturlægemidler og alkoholforbrug på farmakokinetikken af dapagliflozin er ikke blevet undersøgt.

#### 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 alternative metoder til overvågning af den glykæmiske kontrol.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

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

#### Graviditet

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

Når der konstateres graviditet, bør behandling med dapagliflozin seponeres.

#### Amning

Det vides ikke, om 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). Risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Dapagliflozin bør ikke anvendes under amning.

#### Fertilitet

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

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

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

I en planlagt puljet analyse af 13 placebo-kontrollerede studier blev 2.360 forsøgspersoner behandlet med dapagliflozin 10 mg, og 2.295 blev behandlet med placebo.

Den hyppigste bivirkning var hypoglykæmi, som afhang af den type baggrundsbehandling, der blev anvendt i de enkelte studier. Hyppigheden af mindre episoder med hypoglykæmi var omtrent den samme i de forskellige behandlingsgrupper inklusive placebo, undtagen i studier med sulfonylurinstof (SU) eller insulin som tillægsbehandling. Ved kombinationsbehandling med sulfonylurinstof og tillægsbehandling med insulin sås en større forekomst af hypoglykæmi (se under *Hypoglykæmi* nedenfor).

#### Oversigt over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er identificeret i de placebokontrollerede kliniske studier. Ingen af dem blev

påvist at være dosisrelaterede. De nedenfor anførte bivirkninger er klassificeret efter hyppighed og systemorganklasse (SOC). Hyppighedskategorier inddeles efter følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældnen ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældnen ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1. Bivirkninger i placebokontrollerede studier<sup>a</sup>**

| Systemorgan-Klasse                        | Meget almindelig   | Almindelig <sup>*</sup>  | Ikke almindelig <sup>**</sup>   | Sjældnen                           |
|---|--|--|---|------------------------------------|
| <i>Infektioner og parasitære sygdomme</i> |  | Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner <sup>* b,c</sup><br>Urinvejsinfektion <sup>* b, d</sup> | Svampeinfektion <sup>**</sup>   |                                    |
| <i>Metabolisme og ernæring</i>            | Hypoglykæmi (ved samtidig anvendelse af SU eller insulin) <sup>b</sup> |  | Volumendepletering <sup>b,c</sup><br>Tørst <sup>**</sup>  | Diabetisk ketoacidose <sup>i</sup> |
| <i>Nervesystemet</i>                      |  | Svimmelhed   |   |                                    |
| <i>Mave-tarmkanalen</i>                   |  |  | Forstoppelse <sup>**</sup><br>Mundtørhed <sup>**</sup>  |                                    |
| <i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>  |  | Rygsmertes <sup>*</sup>  |   |                                    |
| <i>Nyrer og urinveje</i>                  |  | Dysuri<br>Polyuri <sup>*, f</sup>  | Nykturi <sup>**</sup><br>Nedsat nyrefunktion <sup>**, b</sup>   |                                    |
| <i>Det reproduktive system og mammae</i>  |  |  | Vulvovaginal pruritus <sup>**</sup><br>Genital pruritus <sup>**</sup>   |                                    |
| <i>Undersøgelser</i>                      |  | Forhøjet hæmatokrit <sup>g</sup><br>Nedsat renal kreatininclearance <sup>b</sup><br>Dyslipidæmi <sup>h</sup>         | Forhøjet kreatinin i blodet <sup>**, b</sup><br>Øget urinstof i blodet <sup>**</sup><br>Vægttab <sup>**</sup> |                                    |

<sup>a</sup>Tabellen viser op til 24 ugers (korttids)data uanset om patienten fik anden medicin som rescue pga. hyperglykæmi.

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

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

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

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

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

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

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

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

\*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 investigatør 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

#### Hypoglykæmi

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

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

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

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

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

#### Volumendepletering

Bivirkninger relateret til volumendepletering (inklusive indberetninger om dehydrering, hypovolæmi eller hypotension) blev rapporteret 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).

#### Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner

Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner blev rapporteret 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.

#### Urinvejsinfektioner

Urinvejsinfektioner blev hyppigere rapporteret for dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo (4,7 % versus 3,5 %, se pkt. 4.4). 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, og forsøgspersoner med tidligere infektion var mere tilbøjelige til at få en recidiverende infektion.

#### 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  $\leq 0,5$  mg/dl fra *baseline*. Stigningen i kreatinin var generelt forbigående ved kontinuerlig behandling eller reversibel efter seponering af behandlingen.

#### Parathyroideahormon (PTH)

Der er observeret mindre stigninger i serumkoncentrationen af PTH og stigningerne var større hos forsøgspersoner med højere serum-PTH ved *baseline*. Målinger af knoglemineraldensiteten hos patienter med normal og let nedsat nyrefunktion viste ingen tegn på knogletab i løbet af behandlingsperioden på to år.

#### Maligniteter

I kliniske studier var den samlede andel af forsøgspersoner med maligne eller uspecificerede tumorer den samme blandt dem, der blev behandlet med dapagliflozin (1,50 %) og placebo/comparator (1,50 %), og der sås ingen tegn på karcinogenicitet eller mutagenicitet i dyredata (se pkt. 5.3). Ved vurdering af tilfældene af tumorer, der forekom i de forskellige organsystemer, var den relative risiko associeret med dapagliflozin over 1 for nogle tumorer (blære, prostata, bryst) og under 1 for andre (f.eks. blod og lymfesystemet, ovarier, nyrer), hvilket ikke resulterede i en samlet øget risiko for tumorer associeret med dapagliflozin. Den øgede/reducerede risiko var ikke statistisk signifikant i nogen af organsystemerne. Ved vurdering af de manglende tumorfund i prækliniske studier samt den korte latensperiode mellem første eksponering for lægemidlet og tumordiagnosen, anses en kausal sammenhæng for værende usandsynlig. Da uligevægten mellem antallet af bryst-, blære- og prostatatumorer skal betragtes med forbehold, vil dette blive videre undersøgt i studier efter markedsføring.

#### Særlige populationer

##### Ældre ( $\geq 65$ år)

Blandt forsøgspersoner  $\geq 65$  år blev der rapporteret om bivirkninger relateret til nedsat nyrefunktion eller nyresvigt hos 7,7 % af de forsøgspersoner, der fik dapagliflozin, og hos 3,8 % af dem, der fik placebo (se pkt. 4.4). De mest almindeligt rapporterede bivirkninger relateret til nyrefunktionen var stigning i serum kreatinin. De fleste af disse reaktioner var forbigående og reversible. Hos forsøgspersoner  $\geq 65$  år blev der rapporteret bivirkninger i form af volumedepletering, der almindeligvis viste sig som hypotension, hos 1,7 % og 0,8 % af de forsøgspersoner, der fik henholdsvis dapagliflozin og placebo (se pkt. 4.4).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

Dapagliflozin viste ingen toksicitet hos raske forsøgspersoner ved orale enkelt-doser op til 500 mg (50 gange den maksimale anbefalede humane dosis). Disse forsøgspersoner havde påviselig glucose 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. Eliminering af dapagliflozin ved hæmodialyse er ikke undersøgt.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, andre blodglucosesænkende midler, ekskl. insulin, ATC-kode: A10BX09

#### Virkningsmekanisme

Dapagliflozin er en potent ( $K_i$ : 0,55 nM), selektiv og reversibel hæmmer af natriumglucose co-transportstof 2 (SGLT2).

SGLT2 findes selektivt i nyrerne, uden at der er påvist ekspresion i over 70 andre væv inklusive lever, skeletmuskulatur, fedtvæv, bryster, blære og hjerne. SGLT2 er det vigtigste transportstof, som er ansvarlig for reabsorption af glucose fra det glomerulære filtrat tilbage i kredsløbet. På trods af tilstedeværelsen af hyperglykæmi i type 2-diabetes fortsætter reabsorptionen af filtreret glucose. Dapagliflozin forbedrer både fastende og postprandiale plasmaglucoseniveauer ved at reducere glucosereabsorptionen i nyrerne, som fører til udskillelse af glucose i urinen. Denne udskillelse af glucose (glukuretisk effekt) observeres efter den første dosis, fortsætter over doseringsintervallet på 24 timer og varer ved i hele behandlingsperioden. Mængden af glucose elimineret af nyrerne via denne mekanisme afhænger af glucosekoncentrationen i blodet og af GFR. Dapagliflozin hæmmer ikke den normale endogene glucoseproduktion som reaktion på hypoglykæmi. Dapagliflozin virker uafhængigt af insulinsekretion og insulinvirkning. Der er blevet observeret forbedring i homeostasemodelvurdering for betacellefunktion (HOMA beta-cell) i kliniske studier med Edistride.

Udskillelse af glucose i urinen (glucosuri) forårsaget af dapagliflozin er forbundet med kalorietab og vægttab. Hæmning af glucose og natrium co-transport med dapagliflozin er også forbundet med let diurese og forbigående natriurese.

Dapagliflozin hæmmer ikke andre glucosetransportstoffer, som er vigtige for transport af glucose til de perifere væv, og det er > 1400 gange mere selektivt for SGLT2 end for SGLT1, det vigtigste transportstof i tarmen, som er ansvarlig for glucoseabsorption.

#### Farmakodynamiske virkninger

Der blev observeret øgning i mængden af glucose udskilt i urinen hos raske forsøgspersoner og hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus efter indgift af dapagliflozin. Der blev udskilt ca. 70 g glucose 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 glucoseudskillelse hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus, som fik dapagliflozin 10 mg/dag i op til 2 år.

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

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

#### Klinisk effekt og sikkerhed

Der blev udført tretten dobbeltblinde, randomiserede, kontrollerede kliniske studier med 6.362 forsøgspersoner med type 2-diabetes for at vurdere Edistrides sikkerhed og virkning. I alt 4.273 forsøgspersoner blev behandlet med dapagliflozin i disse studier. Tolv studier havde en behandlingsperiode af 24 ugers varighed, og 8 af disse studier havde forlængelser på 24 til 80 uger (op til en samlet studievarighed på 104 uger). Et studie havde en varighed på 52 uger med forlængelser på 52 og 104 uger (samlet studievarighed på 208 uger). Den gennemsnitlige varighed af diabetes varierede fra 1,4 til 16,9 år. 52 % havde let nedsat nyrefunktion, og 11 % havde moderat nedsat nyrefunktion. 51 % af forsøgspersonerne var mænd, 84 % var hvide, 9 % var asiatiske, 3 % var sorte og 4 % kom fra andre racegrupper. 80 % af forsøgspersonerne havde et *body mass index* (BMI) på  $\geq 27$ . Desuden blev to 12-ugers placebokontrollerede studier udført med patienter med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes og hypertension.

### Glykæmisk kontrol

#### *Monoterapi*

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

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

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

|   | Monoterapi             |         |
|---|------------------------|---------|
|   | Dapagliflozin<br>10 mg | Placebo |
| N <sup>b</sup>  | 70                     | 75      |
| <b>HbA1c (%)</b>  |                        |         |
| <i>Baseline</i>   |                        |         |
| (gennemsnitlig)   | 8.01                   | 7.79    |
| Ændring fra <i>baseline</i> <sup>c</sup>                      | -0,89                  | -0,23   |
| Forskel fra placebo <sup>c</sup>                              | -0,66*                 |         |
| (95 % CI)   | (-0,96;-0,36)          |         |
| <b>Forsøgspersoner (%),<br/>der opnår:<br/>HbA1c &lt; 7 %</b> |                        |         |
| Justeret for <i>baseline</i>                                  | 50,8 <sup>§</sup>      | 31.6    |
| <b>Legemsvægt (kg)</b>  |                        |         |
| <i>Baseline</i>   |                        |         |
| (gennemsnitlig)   | 94.13                  | 88.77   |
| Ændring fra <i>baseline</i> <sup>c</sup>                      | -3,16                  | -2,19   |
| Forskel fra placebo <sup>c</sup>                              | -0,97                  |         |
| (95 % CI)   | (-2,20; -0,25)         |         |

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

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

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

\*p-værdi < 0,0001 *versus* placebo

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

### *Kombinationsbehandling*

Edistride 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  $\leq 10$  %). Resultaterne viste den samme gennemsnitlige

reduktion i HbA1c fra *baseline* til uge 52 som for glipizid og påviste dermed non-inferioritet (tabel 3). I uge 104 var den justerede gennemsnitlige ændring i HbA1c fra *baseline* -0,32 % for dapagliflozin og -0,14 % for glipizid. I uge 208 var den justerede gennemsnitlige ændring i HbA1c i forhold til *baseline* -0,10 % for dapagliflozin og 0,20 % for glipizid. Ved uge 52, 104 og 208 havde en betydeligt lavere andel af forsøgspersonerne i dapagliflozin-gruppen (hhv. 3,5 %, 4,3 % og 5,0 %) oplevet mindst ét tilfælde af hypoglykæmi sammenlignet med med glipizid-gruppen (hhv. 40,8 %, 47,0 % og 50,0 %). Andelen af forsøgspersoner, der stadig indgik i studiet i uge 104 og uge 208 var 56,2 % og 39,7 % i dapagliflozin-gruppen og 50,0 % og 34,6 % i glipizid-gruppen.

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

| Parameter  | Dapagliflozin<br>+ metformin       | Glipizid<br>+ metformin |
|--|------------------------------------|-------------------------|
| N <sup>b</sup>   | 400                                | 401                     |
| <b>HbA1c (%)</b>   |                                    |                         |
| <i>Baseline</i> (gennemsnitlig)                            | 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>                                     |                                    |                         |
| <i>Baseline</i> (gennemsnitlig)                            | 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>Gennemsnit beregnet efter mindste kvadraters metode justeret for *baseline*værdi

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

\* p-værdi < 0,0001

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

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

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

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

<sup>1</sup>Metformin ≥ 1500 mg/dag; <sup>2</sup>sitagliptin 100 mg/dag

<sup>a</sup>LOCF: *Last observation carried forward* (før behandling med *rescue*-medicin)

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup>glimepirid 4 mg/dag; <sup>2</sup>Metformin (formulering med umiddelbar (IR) eller forlænget frigivelse (XR))  $\geq$ 1500 mg/dag plus maksimal tolereret dosis, som skal være mindst halvdelen af den maksimale dosis, af et sulfonylurinstof i mindst 8 uger inden inkludering i studiet.

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

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

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

<sup>d</sup>LOCF: *Last observation carried forward* (før behandling med *rescue*-medicin)

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

\*p-værdi < 0,0001 *versus* placebo + oralt glucosesænkende 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 glucosesænkende lægemidler)**

| Parameter  | Dapagliflozin 10 mg<br>+ insulin<br>± orale glucosesænkende<br>lægemidler <sup>2</sup> | Placebo<br>+ insulin<br>± orale glucosesænkende<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<br/>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<br>reduktion af insulindosis<br>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>Gennemsnit beregnet efter mindste kvadraters metode justeret for *baseline*værdi og tilstedeværelse af oralt glucosesænkende lægemiddel

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

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

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

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

#### *Fastende plasmagluucose*

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

#### *Postprandial glucose*

Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillægsbehandling til glimepirid resulterede i statistisk signifikante reduktioner i 2-timers postprandial glucose efter 24 uger, som blev opretholdt op til og med uge 48.

Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillægsbehandling til sitagliptin (med eller uden metformin) resulterede i reduktion i 2-timers postprandial glucose efter 24 uger, reduktionen blev opretholdt til uge 48.

### *Legemsvægt*

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

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

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

### *Blodtryk*

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

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.

### *Kardiovaskulær sikkerhed*

Der blev udført en meta-analyse af kardiovaskulære bivirkninger i det kliniske udviklingsprogram. I det kliniske udviklingsprogram havde 34,4 % af forsøgspersonerne en anamnese med kardiovaskulær sygdom (eksklusive hypertension) ved *baseline*, og 67,9 % havde hypertension. Kardiovaskulære tilfælde blev bedømt af en uafhængig bedømmelseskomité. Det primære endepunkt var tidspunktet til første forekomst af et af følgende: kardiovaskulært dødsfald, stroke, myokardieinfarkt (MI) eller indlæggelse som følge af ustabil angina pectoris. De primære episoder indtraf med en procentdel på 1,62 % pr. patientår hos forsøgspersoner behandlet med dapagliflozin, og med 2,06 % hos forsøgspersoner behandlet med comparator pr. patientår. Hazard ratio for sammenligning af dapagliflozin med comparator var 0,79 (95 % konfidensinterval [CI]: 0,58, 1,07). Behandling med Edistride er således ikke forbundet med en øget kardiovaskulær risiko for patienter med type 2 diabetes. For kardiovaskulær død, MI og stroke observeredes en hazard ratio på 0,77 (95 % CI: 0,54, 1,10).

### Patienter med nedsat nyrefunktion

#### *Moderat nedsat nyrefunktion ( $eGFR \geq 30$ til $< 60$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

Effekten af dapagliflozin blev også vurderet separat i et studie med forsøgspersoner med diabetes med moderat nedsat nyrefunktion (252 forsøgspersoner med en gennemsnitlig eGFR på 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i HbA1c efter 24 uger var henholdsvis  $-0,44$  % og  $-0,33$  % for dapagliflozin 10 mg og placebo.

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

I en præspecificeret analyse af forsøgspersoner med HbA1c  $\geq 9,0$  % ved *baseline* resulterede behandling med dapagliflozin 10 mg som monoterapi, i statistisk signifikante reduktioner af HbA1c i

uge 24 (justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline*: -2,04 % og 0,19 % for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo) og som tillægsbehandling til metformin (justeret gennemsnitlig ændringer fra *baseline*: -1,32 % og -0,53 % for henholdsvis dapagliflozin og placebo).

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat kravet om at fremlægge resultaterne af studier med dapagliflozin i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af type 2-diabetes (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

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

### Distribution

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

### Biotransformation

Dapagliflozin metaboliseres i udtrakt grad, primært til dapagliflozin 3-O-glukuronid, som er en inaktiv metabolit. Dapagliflozin 3-O-glukuronid eller andre metabolitter bidrager ikke til den glucosesænkende virkning. Dannelsen af dapagliflozin 3-O-glukuronid medieres af UGT1A9, et enzym i lever og nyre, og den CYP-medierede metabolisme var en mindre clearance pathway 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 50 mg [ $^{14}C$ ]-dapagliflozindosis blev 96 % genfundet, 75 % i urinen og 21 % i afføringen. I afføringen blev ca. 15 % af dosen udskilt som det oprindelige lægemiddel.

### Linearitet

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

### Særlige populationer

#### Nedsat nyrefunktion

Ved *steady state* (20 mg dapagliflozin én gang dagligt i 7 dage) havde forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (i henhold til iohexol plasmaclearance) gennemsnitlige systemiske eksponeringer 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 glucose i urinen over 24 timer var stærkt afhængig af nyrefunktionen, og der blev udskilt 85, 52, 18 og 11 g glucose/dag af forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og normal nyrefunktion eller henholdsvis let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Indvirkningen af hæmodialyse på eksponering 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 ændringer blev ikke betragtet som klinisk relevante. Hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) var det gennemsnitlige  $C_{\max}$  og AUC af dapagliflozin henholdsvis 40 % og 67 % højere end hos tilsvarende raske kontrolpersoner.

### Ældre ( $\geq 65$ år)

Der er ingen klinisk relevant øgning i 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.

### Pædiatrisk population

Farmakokinetikken i den pædiatriske population er ikke blevet undersøgt.

### Køn

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

### Race

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

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og fertilitet. Dapagliflozin inducerede hverken tumorer hos mus eller rotter ved nogle af de doser, der blev evalueret i toårige karcinogenicitetsstudier.

### Reproduktions- og udviklingstoksicitet

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

I et toksicitetsstudie for børn og unge, hvor unge rotter blev behandlet direkte med dapagliflozin fra postnatal dag 21 indtil postnatal dag 90, blev der rapporteret dilatationer af nyrebækken og -tubuli ved alle dosisniveauer; ungerne eksponering ved den lavest testede dosis var  $\geq 15$  gange den maksimalt anbefalede humane dosis. Disse resultater var forbundet med dosisrelaterede 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 ammeperioden. (Der blev udført et satellitstudie for at vurdere dapagliflozin-eksponeringer i mælk og unger). Der blev observeret øget forekomst eller sværhedsgrad af dilatation af nyrebækkenet hos voksent afkom af behandlede moderdyr, dog kun ved højeste testdosis (forbundne eksponeringer for dapagliflozin af moderdyr og unger var henholdsvis 1.415 gange og 137 gange de humane værdier ved den maksimale anbefalede humane dosis). Yderligere udviklingstoksicitet var begrænset til dosisrelaterede

reduktioner i ungeres legemsvægt og blev kun observeret ved doser  $\geq 15$  mg/kg/dag (forbundet med eksponeringer af ungerne, der var  $\geq 29$  gange de humane værdier ved den maksimale anbefalede humane dosis). Maternel toksicitet blev kun påvist ved højeste testdosis og var begrænset til forbigående reduktion i legemsvægt og foderindtagelse ved dosering. No observed adverse effect level, (NOAEL) for udviklingsmæssig toksicitet, den laveste dosis testet, er forbundet med en multipel af moderdyrets systemiske eksponering, som er ca. 19 gange den humane værdi ved den maksimale anbefalede humane dosis.

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletkerne:

Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)

Vandfri lactose

Crospovidon (E1202)

Siliciumdioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmovertræk:

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum (E553b)

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**

Alu/Alu blisterkort

Pakningsstørrelser på 14, 28 og 98 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede kalenderblisterkort

Pakningsstørrelser på 30x1 og 90x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkelt-dosisblisterkort

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

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

### Edistride 5 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/15/1052/001 14 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1052/002 28 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1052/003 98 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (enkeldosis) filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (enkeldosis) filmovertrukne tabletter

### Edistride 10 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/15/1052/006 14 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1052/007 28 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1052/008 98 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (enkeldosis) filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1052/010 90 x 1 (enkeldosis) filmovertrukne tabletter

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

9. november 2015

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

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) 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(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

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

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Tyskland

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
SK10 2NA  
Storbritannien

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

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

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

Lægemidlet er receptpligtigt.

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

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

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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 den europæiske webportal for lægemidler.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, 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 risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

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

## **A. ETIKETTERING**

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

**YDRE ÆSKE 5 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Edistride 5 mg filmovertrukne tabletter  
dapagliflozin

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

Hver tablet indeholder dapagliflozinpropanediolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

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

14 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
30x1 filmovertrukne tabletter  
90x1 filmovertrukne tabletter  
98 filmovertrukne tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. 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/1/15/1052/001 14 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1052/002 28 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1052/003 98 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (enkelt dosis) filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1052/005 90 x 1 (enkelt dosis) filmovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

edistride 5 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 10 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Edistride 10 mg filmovertrukne tabletter  
dapagliflozin

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

Hver tablet indeholder dapagliflozinpropanediolmonohydrat svarende til 10 mg dapagliflozin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

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

14 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
30x1 filmovertrukne tabletter  
90x1 filmovertrukne tabletter  
98 filmovertrukne tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. 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/1/15/1052/006 14 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1052/007 28 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1052/008 98 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (enkelt dosis) filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1052/010 90 x 1 (enkelt dosis) filmovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

edistride 10 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:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**PERFOREREDE DOSISBLISTERKORT 5 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Edistride 5 mg tabletter  
dapagliflozin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**PERFOREREDE DOSISBLISTERKORT 10 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Edistride 10 mg tabletter  
dapagliflozin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**IKKE-PERFOREREDE KALENDERBLISTERKORT 5 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Edistride 5 mg tabletter  
dapagliflozin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**IKKE-PERFOREREDE KALENDERBLISTERKORT 10 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Edistride 10 mg tabletter  
dapagliflozin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Edistride 5 mg fillovertrukne tabletter Edistride 10 mg fillovertrukne tabletter dapagliflozin**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

#### **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 sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Edistride til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger. Det gælder også bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

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

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

Edistride indeholder det aktive stof dapagliflozin. Det tilhører en gruppe medicin kaldet "orale antidiabetika".

- Det er medicin, som tages gennem munden for diabetes.
- Det virker ved at sænke indholdet af sukker (glucose) i blodet.

Edistride anvendes til en type diabetes kaldet "type 2-diabetes mellitus" hos voksne patienter (over 18 år). Type 2-diabetes er den type diabetes, som sædvanligvis starter hos ældre personer. Hvis du har type 2-diabetes, producerer din bugspytkirtel ikke nok insulin, eller kroppen kan ikke udnytte det insulin, som den producerer, godt nok. Det fører til forhøjet blodsukker. Edistride virker ved at fjerne det overskydende sukker fra kroppen via urinen.

- Edistride anvendes, hvis din diabetes ikke kan kontrolleres med andre antidiabetiske lægemidler, diæt og motion.
- Lægen kan bede dig om at tage Edistride alene, hvis du ikke kan tåle metformin, eller sammen med anden medicin til behandling af diabetes. Det kan være et andet lægemiddel indtaget gennem munden, og/eller insulin indgivet ved injektion.

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 Edistride**

#### **Tag ikke Edistride:**

- hvis du er allergisk over for dapagliflozin eller et af de øvrige indholdsstoffer (se listen under punkt 6, "Edistride indeholder").

## Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du begynder at tage Edistride og under behandlingen:

- Hvis du har "type 1-diabetes" – den type, som sædvanligvis starter, når man er ung, og kroppen ikke producerer insulin.
- Hvis du oplever hurtigt vægttab, kvalme, 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, skal du straks kontakte læge eller skadestue. Disse symptomer kan være tegn på "diabetisk ketoacidose" – en 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 insulinindtagelse eller øget behov for insulin på grund af større operationer eller alvorlig sygdom.
- Hvis du har et nyreproblem – din læge vil måske bede dig om at tage en anden medicin.
- Hvis du har et leverproblem – din læge vil måske give dig en lavere startdosis.
- Hvis du har en sygehistorie med alvorlig hjertesygdom eller har haft et stroke.
- Hvis du tager medicin, der skal sænke dit blodtryk (anti-hypertensiva) og har en sygehistorie med for lavt blodtryk (hypotension). Der gives yderligere oplysninger under **Brug af anden medicin sammen med Edistride**.
- Hvis du har meget høje niveauer af glucose (sukker) i blodet, som kan gøre dig dehydreret (få dig til at tabe for meget kropsvæske). Mulige tegn på dehydrering er anført øverst i punkt 4, "Bivirkninger". Kontakt lægen, før du tager Edistride, hvis du får et af disse symptomer.
- Hvis du har eller senere får kvalme, opkastning eller feber, eller hvis du ikke er i stand til at spise eller drikke. I så fald kan du komme i væskeunderskud (blive dehydreret). For at forebygge dehydrering vil din læge måske opfordre dig til at stoppe med Edistride, indtil du får det bedre.
- Hvis du ofte får urinvejsinfektioner.
- Hvis du er over 75 år, bør du ikke begynde at tage Edistride.
- Hvis du tager et andet lægemiddel mod diabetes, der indeholder pioglitazon, bør du ikke begynde at tage Edistride.
- Hvis du har fået taget blodprøver, som viste et forhøjet antal røde blodlegemer i dit blod.

Som det gælder for alle diabetespatienter, er det vigtigt, at du får kontrolleret din fødder regelmæssigt og overholder en hvilken som helst rådgivning om fodpleje, som du får af din læge eller sygeplejerske.

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

## Nyrefunktionen

Dine nyrer skal kontrolleres, før du begynder at tage denne medicin og mens du tager den.

## Glucose i urinen

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

## Børn og teenagere

Edistride frarådes til børn og teenagere under 18 år, da det ikke er blevet undersøgt hos disse patienter.

## Brug af anden medicin sammen med Edistride

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller påtænker at gøre det.

Fortæl det altid til lægen:

- Hvis du tager vanddrivende medicin (diuretika). Din læge kan bede dig om at stoppe med Edistride. Mulige tegn på overdrevent væsketab fra kroppen er anført øverst i punkt 4, "Bivirkninger".

- Hvis du tager anden medicin, som sænker sukkerindholdet i blodet, som f.eks. insulin eller en medicin med "sulfonylurinstof". Din læge kan ønske at nedsætte dosen af disse andre lægemidler for at undgå at du får for lavt blodsukker (hypoglykæmi).

### **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 de sidste seks måneder af graviditeten. Tal med din læge om den bedste måde at kontrollere dit blodsukker på, mens du er gravid.

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

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Edistride påvirker ikke eller kun i mindre grad arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken. Hvis du tager dette lægemiddel sammen med visse andre lægemidler såsom sulfonylurinstoffer eller insulin, kan dit blodsukker blive for lavt (hypoglykæmi), hvilket kan give symptomer såsom rysten, svedudbrug eller synspåvirkning og kan påvirke din evne til at færdes i trafikken eller betjene maskiner. Lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du bliver svimmel, når du tager Edistride.

### **Edistride indeholder laktose**

Edistride indeholder laktose (mælkesukker). Kontakt din læge, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerstoffer.

## **3. Sådan skal du tage Edistride**

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

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

- Den anbefalede dosis er én tablet på 10 mg dagligt.
- Din læge kan give dig en startdosis på 5 mg, hvis du har leverproblemer.
- Din læge vil ordinere den styrke, der er den rigtige til dig.

### **Sådan tages denne medicin**

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

Din læge kan ordinere Edistride sammen med anden medicin for at sænke sukkerindholdet i blodet. Det kan være medicin, som indtages via munden, eller insulin indgivet ved injektion. Husk at tage denne anden medicin, 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 Edistride.

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

Hvis du har taget flere Edistride tabletter, end du skulle, skal du straks tale med lægen eller tage på hospitalet. Medbring medicinens emballage.

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

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

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

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

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

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

## **4. Bivirkninger**

Edistride kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

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

- for stort væsketab fra kroppen (dehydrering) – en ikke almindelig bivirkning.

Følgende er tegn på dehydrering:

- meget tør eller klæbrig mund, at du føler dig meget tørstig
- at du føler dig meget søvnig eller træt
- at du lader meget lidt eller intet vand (urin)
- hurtig hjerterytme.

- urinvejsinfektion – en almindelig bivirkning.

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 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 vægttab
- 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 Edistride midlertidigt eller permanent.

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

Meget almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lavt blodsukker (hypoglykæmi) - når Edistride tages sammen med et sulfonylurinstof eller insulin

Følgende er tegn på lavt blodsukker:

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

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

## **Andre bivirkninger, når du tager Edistride:**

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

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

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

- tørst
- forstoppelse
- opvågningen om natten for at lade vandet
- mundtørhed
- vægttab
- ændringer i laboratorieblodprøver (f.eks. kreatinin eller urea)
- nedsat nyrefunktion

## **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. 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**

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Edistride efter den udløbsdato ("EXP"), der står på blisterkort og pakning. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Disse foranstaltninger vil bidrage til at beskytte miljøet.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Edistride indeholder**

- Aktivt stof: dapagliflozin.

Hver Edistride 5 mg filmovertrukket tablet (tablet) indeholder dapagliflozinpropanediolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin.

Hver Edistride 10 mg filmovertrukket tablet (tablet) indeholder dapagliflozinpropanediolmonohydrat svarende til 10 mg dapagliflozin.

- Øvrige indholdsstoffer:
  - tabletterne: mikrokrystallinsk cellulose (E460i), vandfri laktose (se punkt 2 "Edistride indeholder laktose"), crospovidon (E1202), siliciumdioxid (E551), magnesiumstearat (E470b).
  - filmovertræk: polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), macrogol 3350, talkum (E553b), gul jernoxid (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

- Edistride 5 mg filmovertrukne tabletter er gule og runde med en diameter på 0,7 cm. Der står "5" på den ene side og "1427" på den anden side.
- Edistride 10 mg filmovertrukne tabletter er gule og diamantformede og måler ca. 1,1 x 0,8 cm diagonalt. Der står "10" på den ene side og "1428" på den anden side.

Edistride 5 mg tabletter og Edistride 10 mg tabletter fås som blisterkort af aluminium i pakninger med 14, 28 eller 98 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede kalender-blisterkort og 30x1 eller 90x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkelt-dosis-blisterkort.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis i dit land.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### Fremstiller

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Tyskland

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
SK10 2NA  
Storbritannien

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Edistride, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

### 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 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

Laboratorios Dr. Esteve, 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) Ltd  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
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**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

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>

**Bilag IV**  
**Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Natriumglukose-co-transporter 2 (SGLT2)-hæmmere anvendes sammen med diæt og motion hos type 2-diabetikere, enten alene eller i kombination med andre diabetesmidler.

I marts 2016 informerede indehaveren af markedsføringstilladelsen for canagliflozin EMA om en stigning til ca. det dobbelte i amputationer af nedre ekstremiteter hos canagliflozinbehandlede forsøgspersoner sammenholdt med placebo i virksomhedens igangværende undersøgelse af kardiovaskulære hændelser (CANVAS). Desuden havde en analyse af den igangværende undersøgelse af nyrehændelser (CANVAS-R) i en forsøgspopulation svarende til forsøgspopulationen i CANVAS vist en numerisk ubalance med hensyn til amputationshændelser.

På grundlag af de oplysninger, som EMA modtog, og alle de afblindede data for udfald og sikkerhed, som det uafhængige datamonitoreringsudvalg (IDMC; Independent Data Monitoring Committee) for CANVAS- og CANVAS-R-undersøgelserne havde adgang til, anbefalede dette udvalg, at undersøgelsen fortsatte, at der blev iværksat foranstaltninger til at minimere denne risiko, og at forsøgspersonerne skulle informeres fyldestgørende om denne risiko.

Den 15. april 2016 indledte Europa-Kommissionen en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004; PRAC blev anmodet om at vurdere indvirkningen på benefit/risk-forholdet for canagliflozinholdige lægemidler samt vurdere, om der er tale om en klasseeffekt, ligesom PRAC senest den 31. marts 2017 skulle fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de relevante markedsføringstilladelser skal fastholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes, og hvorvidt det er nødvendigt med foreløbige foranstaltninger til at sikre en effektiv og sikker brug af disse lægemidler.

Der blev udsendt en direkte henvendelse til sundhedspersoner (DHPC) den 2. maj 2016 for at gøre dem opmærksomme på, at der i en klinisk undersøgelse af canagliflozin er observeret en fordoblet forekomst af amputationer af nedre ekstremiteter (primært tær) ved brug af canagliflozin.; Desuden blev behovet for at rådgive patienterne om betydningen af almindelig forebyggende fodpleje understreget. Sundhedspersonerne blev i henvendelsen også opfordret til at overveje seponering af behandlingen hos patienter, der udvikler tilstande, som kan føre til amputation.

Desuden er PRAC af den opfattelse, at en klasseeffekt ikke kan udelukkes, idet alle SGLT2-hæmmere har den samme virkningsmekanisme, idet den mekanisme, der fører til en øget amputationsrisiko, ikke er kendt, og idet en underliggende årsag relateret til canagliflozinholdige lægemidler alene ikke kan identificeres på nuværende tidspunkt. Derfor anmodede Europa-Kommissionen den 6. juli 2016 PRAC om at udvide den igangværende procedure til at omfatte alle godkendte lægemidler i klassen af SGLT2-hæmmere.

### Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Efter gennemgang af alle tilgængelige data var PRAC af den opfattelse, at de stadig flere data om amputationer i CANVAS- og CANVAS-R-undersøgelserne bekræfter en øget risiko for amputation ved canagliflozin; det er usandsynligt, at den forskel i amputationsrisiko, der er observeret ved canagliflozin i forhold til placebo, er et tilfældigt fund. PRAC fandt også, at data om amputationshændelser i kliniske undersøgelser og overvågning efter markedsføring for dapagliflozin- og empagliflozinholdige lægemidler enten ikke er tilgængelige i samme grad som for canagliflozinholdige lægemidler, eller at der er begrænsninger i dataindsamlingen.

PRAC var endvidere af den opfattelse, at det ikke på nuværende tidspunkt er muligt at identificere en underliggende årsag til de observerede ubalancer i amputationsrisikoen, som specifikt kan henføres til canagliflozinholdige lægemidler og ikke til de andre lægemidler i klassen. Alle lægemidler i klassen har den samme virkningsmekanisme, og der er ingen bekræftet underliggende mekanisme, som er specifik for canagliflozin. Da virkningsmekanismen stadig ikke er kendt, vides det derfor ikke, hvilke patienter der er i risiko.

PRAC bemærkede, at den øgede amputationsrisiko indtil videre kun er konstateret for canagliflozin; en stor undersøgelse af kardiovaskulære udfald (DECLARE) er imidlertid stadig i gang for dapagliflozin, og amputationshændelser er ikke systematisk registreret i den store undersøgelse af kardiovaskulære udfald, der er gennemført med empagliflozin (EMPA-REG). Det er derfor ikke muligt på nuværende tidspunkt at fastslå, om den øgede amputationsrisiko er en klasseeffekt eller ej.

Efter gennemgang af de indsendte data og i lyset af ovenstående har PRAC konkluderet, at benefit/risk-forholdet for de ovenfor nævnte lægemidler fortsat er positivt, men at der er behov for ændringer i produktinformationen for alle godkendte SGLT2-hæmmere ved tilføjelse af oplysninger om risikoen for amputationer af nedre ekstremiteter samt tilføjelse af yderligere lægemiddelovervågning i risikostyringsplanen. CANVAS- og CANVAS-R-undersøgelserne samt CREDENCE- og DECLARE-undersøgelserne afsluttes efter planen i henholdsvis 2017 og 2020. Den endelige analyse af disse undersøgelser vil efter afblinding give yderligere oplysninger om benefit/risk-forholdet for SGLT2-hæmmere, især hvad angår risikoen for amputation af nedre ekstremiteter.

### **Begrundelse for PRAC's anbefaling**

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- PRAC behandlede proceduren i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 for så vidt angår de produkter, der er anført i bilag A
- PRAC gennemgik alle de data, der var indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelse, i relation til risikoen for amputation af nedre ekstremiteter hos type 2-diabetikere i behandling med SGLT2-hæmmere
- PRAC fandt, at de tilgængelige data om amputation i CANVAS- og CANVAS-R-undersøgelserne bekræfter, at behandling med canagliflozin kan bidrage til en øget risiko for amputation af nedre ekstremiteter, primært tæer
- PRAC var også af den opfattelse, at virkningsmekanismen stadig ikke kendes, og at det derfor ikke er muligt at vide, hvilke patienter der er i risiko
- PRAC fandt, at det ikke på nuværende tidspunkt er muligt at identificere en underliggende årsag til de observerede ubalancer i amputationsrisikoen, som specifikt kan henføres til canagliflozinholdige lægemidler og ikke til de andre lægemidler i klassen
- PRAC bemærkede, at data om amputationshændelser i kliniske undersøgelser og overvågning efter markedsføring for dapagliflozin- og empagliflozinholdige lægemidler enten ikke er tilgængelige i samme grad som for canagliflozinholdige lægemidler, eller at der er begrænsninger i indsamlingen af data om disse hændelser
- PRAC var derfor af den opfattelse, at risikoen kan skyldes en mulig klasseeffekt
- Eftersom der ikke kunne identificeres nogen specifik risikofaktor, ud over generelle amputationsrisici, som muligvis kan bidrage til hændelserne, anbefalede PRAC som generelt råd til forebyggelse af amputation, at patienter bør rådgives om almindelig forebyggende fodpleje og fastholdelse af passende hydrering
- PRAC var derfor af den opfattelse, at risikoen for amputation af nedre ekstremiteter bør tilføjes produktinformationen for alle de lægemidler, der er anført i bilag A, sammen med en advarsel, der gør sundhedspersoner og patienter opmærksomme på betydningen af almindelig forebyggende fodpleje. Advarslen for canagliflozins vedkommende omfatter også oplysning om, at det hos patienter, der udvikler tilstande, som kan føre til amputation, skal overvejes at seponere behandlingen. For så vidt angår canagliflozin bør amputation af nedre ekstremiteter (primært tæer) også tilføjes produktinformationen som en bivirkning

- PRAC fandt også, at der bør indsamles yderligere oplysninger om amputationshændelser via forsøgsjournaler i kliniske undersøgelser, opfølgningsspørgeskemaer i forbindelse med hændelser efter markedsføring, brug af de almindelige foretrukne MedDRA-termer for tilstande, der kan føre til amputation, og relevante metaanalyser af store undersøgelser, herunder af kardiovaskulære udfald. Alle risikostyringsplaner bør opdateres i overensstemmelse hermed gennem en variationsansøgning, der skal indsendes senest én måned efter Europa-Kommissionens afgørelse.

PRAC konkluderede følgelig, at benefit/risk-forholdet for de i bilag A nævnte lægemidler indeholdende SGLT2-hæmmere fortsat er positivt, under forudsætning af at de vedtagne ændringer indarbejdes i produktinformationen, og at den supplerende lægemiddelovervågning indarbejdes i risikostyringsplanen.

PRAC konkluderede derfor, at der er behov for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for de ovenfor nævnte lægemidler, der er anført i bilag A, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III til PRAC's anbefaling.

### **CHMP's udtalelse**

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelse.

### ***Overordnet konklusion***

CHMP finder følgelig, at benefit/risk-forholdet fortsat er positivt for Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy, forudsat at der foretages ovennævnte ændringer i produktinformationen.

CHMP anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy.